Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Hautklinik der Universität Tübingen

Analyse des Melanom-Krankengutes der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1975 — 1980

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN LUX
aus Schönaich

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Hautklinik der Universität Tübingen

Analyse des Melanom-Krankengutes der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1975 — 1980

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN LUX
aus Schönaich

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Rassner
2. Berichterstatter:	Frau Privatdozent Dr. E. Heidemann

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Gewidmet meinen Eltern in Dankbarkeit,
sowie meinem Onkel cand. med. Klaus Lux,
verstorben 1945 vor Vollendung seines
Studiums.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
A. Einleitung	1
B. Krankenmaterial und Auswertungsmethode	3
C. Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	6
1. Patientenzahl	6
2. Geschlechtsverteilung	8
3. Altersverteilung	10
4. Lokalisation	14
5. Klinisches Stadium	17
6. Melanomtypen	19
7. Mikrostadien ("levels of invasion")	26
8. Tumordicken	32
9. Anamnestische Angaben	40
9.1 Art der vom Patienten beobachteten Hautveränderung	40
9.2 Entwicklungszeit	43
9.3 Trauma	45
9.4 Vorbehandlung	46
9.5 Familienanamnese und Eigenanamnese	47
D. Prognose	48
1. Prognose, abhängig vom Geschlecht	52
2. Prognose, abhängig vom klin. Stadium	59
3. Prognose, abhängig von der Tumordicke	60
4. Prognose, abhängig von der histologischen Eindringtiefe	64
5. Prognose, abhängig vom histologischen Typ	68
6. Prognose, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors	71

7. Prognose, abhängig vom Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn 73

8. Prognose, abhängig vom Sicherheitsabstand bei der Excision des Primärtumors 76

9. Biopsie und Prognose 78

10. Der "Prognostische Index" 80

E. Therapie 81

1. Chirurgische Therapie 81

1.1 Prophylaktische Lymphknotendissektion 83

1.2 Therapeutische Lymphknotendissektion 84

2. Strahlentherapie 84

2.1 Vorbestrahlung vor Tumorexcision 85

2.2 Palliative Bestrahlung 86

2.3 Endolymphatische Radionuklidtherapie 86

3. Immuntherapie 87

3.1 Spezifische Immuntherapie 89

3.2 Unspezifische Immuntherapie 89

3.2.1 Lokale unspezifische Immuntherapie 89
a) Intraläsionale Injektion von BCG
b) Epifokale Behandlung mit DNCB

3.2.2 Systemische unspezifische Immuntherapie, dargestellt anhand der Immunprophylaxe mit BCG 90

4. Chemotherapie 92

4.1 Systemische Chemotherapie mit DTIC (Dacarbazin) 92

4.1.1 Nebenwirkungen unter DTIC- Therapie 93

4.1.2 Adjuvante DTIC- Chemotherapie 94

4.2 Adjuvante isolierte hypertherme regionale Zytostatikaperfusion 95

4.3 Kombinierte Immuno- Chemotherapie 96

5. Therapie an der Universitäts- Hautklinik Tübingen 97

5.1 Nachsorge 99

5.2 Anästhesieart bei den im Hause primär excidierten Melanomen 101

5.3 Art des Wundverschlusses 102

F. Zusammenfassung 104

Literaturverzeichnis 111

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0002

A. Einleitung

Unter malignen Melanomen versteht man bösartige Tumoren der pigmentbildenden Zellen, Melanozyten, mit infiltrativem Wachstum, zumindest in das stratum papillare der Haut (American Joint Committee for Cancer Staging (2), Unio Internationalis Contra Cancrum (144), Hermanek (62)). Das am häufigsten betroffene Organ ist die Haut, wenngleich die Krankheit im Prinzip in jedem Körperbereich auftreten kann (Veronesi (146)).
In der vorliegenden Analyse des Tübinger Krankengutes wird ausschließlich über Melanome der Haut und Schleimhaut berichtet.

Das Melanom ist ein recht seltener Tumor. Nach Peter et al. (114), 1979, beläuft sich die Inzidenz in Westeuropa auf 2 - 4 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr, während für die weiße Bevölkerung Australiens bereits das 8-fache dieser Zahl, 32,7 Neuerkrankungen pro 100 000 EW im Jahre 1977 in Queensland, genannt wird (Lee und Merill (86), Brown et al. (18), Davis (30)). In den Vereinigten Staaten von Amerika kamen auf 100 000 EW 4,2 Neuerkrankungen im Jahr (Kopf et al. (81)).
Die Häufigkeit der Melanome unter den bösartigen Tumoren beträgt etwa 1 - 3 % (Peter et al. (114)). Unter den malignen Tumoren der Haut nimmt es jedoch einen Prozentsatz von 20 % ein (Andräs (3), Illig und Paul (71)).
67 % aller Todesfälle, die auf maligne Neubildungen der Haut zu beziehen sind, werden durch das maligne Melanom hervorgerufen (Undeutsch (143)).
In fast allen Teilen der Welt ist die Häufigkeit der Melanome bei der weißen Bevölkerung während der letzten 30 Jahre deutlich im Ansteigen begriffen. Während Statistiken aus Schweden einen jährlichen Anstieg um 7 % zeigen (Malek und Eklund (94), erhöhte sich die Inzidenzrate in New York von 1950 - 1971 um über 200 % und in Connecticut von 1935 - 1977 um 600 % (Cosman et al. (28), Sober und Fitzpatrick (131)).
Dieser beunruhigende Trend konnte in der eigenen Untersuchung für das Tübinger Krankengut bestätigt werden.

UNIV. LIBRARY

Die vorliegende Analyse des Tübinger Krankengutes kann mit großen Melanomforschungsprojekten, wie sie z.B. mit Hilfe der Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter Leitung von H e i t e durchgeführt wurden, hinsichtlich der Aussagekraft nicht verglichen werden. Dennoch soll versucht werden, auch mit dieser kleineren Studie einen konstruktiven Beitrag zur weiteren Aufhellung des Melanomproblems zu leisten.

B. Krankenmaterial und Auswertungsmethode

In der vorliegenden Arbeit wurden 452 in der Zeit von Anfang 1975 bis Ende 1980 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelte bzw. betreute Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose invasives malignes Melanom statistisch ausgewertet. Sogenannte in- situ- Melanome, d.h. Tumoren, die die epidermale Basalmembran noch nicht durchbrochen haben, wurden nicht berücksichtigt.

Die Erfassung des Krankengutes erfolgte anhand der Krankenblätter und Poliklinikskarteikarten, sowie besonderer, für die Verlaufskontrolle jedes einzelnen Melanompatienten angelegter Krankenmappen.
Alle auswertbaren Daten wurden auf besondere, selbst erstellte Patientenbögen übertragen, die als Grundlage für die spätere Auswertung dienten.

Zu Beginn der Arbeit lagen in 294 Fällen =65% über den Stichtag 31.12.1980 hinaus vollständige Angaben, insbesondere über Rezidivfreiheit und die Information lebend/tot incl. Todesursache vor.
In 158 Fällen = 35% mußten Nachforschungen angestellt, d.h. Patienten wiedereinbestellt oder Hausärzte/Fachärzte/Krankenhäuser angeschrieben werden.
Die Befragung erfolgte in allen Fällen individuell, d.h. ohne Verwendung standarisierter Fragebögen. Auf diese Art und Weise wurde versucht, durch den Erhalt möglichst vieler positiver Rückantworten den Prozentsatz der Patienten mit unvollständiger Nachbeobachtungsinformation ("Verschollene") so stark wie möglich zu reduzieren.

Die Nachforschungen waren denn auch nicht ganz ohne Aufwand durchführbar. So betrug die Zahl der Briefe an Patienten, mit der Bitte um Wiedervorstellung 56, die der Briefe an Ärzte oder Krankenhäuser 182. In vielen Fällen mußten die Patienten oder Ärzte mehrmals angeschrieben werden, da sie sich auch nach längerer Zeit nicht gemeldet hatten.
Trotz intensiver Befragung konnte in 39 Fällen das Schicksal nicht mehr ermittelt werden.

Somit waren die Nachforschungen in 75,3% der Fälle erfolgreich. Insgesamt liegen nach Abschluß der Arbeit bei 413/462 = 91,4% der Patienten vollständige Nachbeobachtungsinformationen vor.

An der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird seit Mitte 1979 routinemäßig bei allen excidierten Melanomen zusätzlich zum Level der Invasion die Tumordicke in mm bestimmt.
Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt der Arbeit lag in der Nachbestimmung der Eindringtiefe der Tumoren in mm bei 192 Melanomen der Jahre 1975 - 1979. Im einzelnen wurden mit dem Okularmikrometer 112 histologische Präparate vom Hause, sowie 78 Präparate von auswärtigen pathologischen Instituten nachbestimmt. Angefordert wurden die histologischen Schnittpräparate von insgesamt 100 Patienten aus 23 verschiedenen pathologischen Instituten. Die Präparate von 78 Patienten trafen ein und wurden bezüglich der Tumordicke ausgemessen, 9 Präparate trafen nicht ein. Von 13 Patienten waren die Schnitte auswärts nicht mehr auffindbar. In 2 Fällen wurde die Tumordicke nur schriftlich mitgeteilt. Insgesamt lagen bei Abschluß der Arbeit von 399 Patienten die Dicke des Primärtumors vor, das sind 399/452 = 88,3%.

Anhand der Bestimmung der Überlebens- bzw. Erscheinungsfreiheitsraten und- kurven wurde versucht, den Einfluß folgender Faktoren auf die Prognose des Melanoms zu eruieren: Geschlecht, klinisches Stadium, vertikale Tumordicke in mm, histolog. Level der Invasion, Melanomtyp, Lokalisation, Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn und Sicherheitsabstand.

Hierzu wurden nur Patienten mit 5-jähriger Nachbeobachtung herangezogen, wodurch sich das Krankengut für diese speziellen Fragestellungen erheblich reduzierte. Insgesamt betrug die Anzahl der Patienten mit 5-jähriger Nachbeobachtung 129.
Nach H e i t e (53) wurde das vorliegende Krankengut nochmals in 2 Gruppen unterteilt:

1. "Informative Patienten". Das sind 110 Patienten des klin. Stadiums I und II, die mindestens 5 Jahre nachbeobachtet werden konnten und entweder noch leben oder am Melanom innerhalb der 5 Jahre verstorben sind.

2. "Uninformative Patienten". Dazu gehören 10 "Verschollene", das sind Patienten, die verzogen bzw. nicht mehr auffindbar sind, sowie 6 Patienten, die nicht am Melanom verstorben sind und 3 verstorbene Patienten, deren Todesursache unbekannt ist.

Für die Auswertung standen somit nur kleine Kollektive zur Verfügung. Wegen der geringen Fallzahlen mußte bei den einzelnen prognostischen Vergleichen auf eine Aufgliederung des Patientengutes in Eindringtiefe und Melanomtyp verzichtet werden, da sonst nicht mehr auswertbare kleine Kollektive entstanden wären. Es wurde jedoch darauf geachtet, wenigstens für die beiden Geschlechter hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten eine getrennte Erfolgsstatistik aufzuführen.

Den Ergebnissen kann also insgesamt nur ein gewisser Trendwert zugebilligt werden.
Auf einen Vergleich verschiedener Therapiearten (z.B. rein chirurgische Therapie - kombinierte chirurg. Therapie & BCG) mußte ganz verzichtet werden, da die Kollektive hierfür weder zahlenmäßig ausreichend groß noch homogen bzw. strukturgleich gewesen wären.
Es werden jedoch hinsichtlich der Therapie die Behandlungsmethoden an der Tübinger Universitäts-Hautklinik, sowie in der Literatur aufgeführte Behandlungsmöglichkeiten, die sich z. T. auch noch in der Erprobungsphase befinden, geschildert.

C. Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

1. Patientenzahl

Insgesamt wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen in den 6 Jahren von Anfang 1975 bis Ende 1980 460 Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose "Malignes Melanom" behandelt.
Die folgende Abbildung beschreibt den jährlichen Patientenzugang:

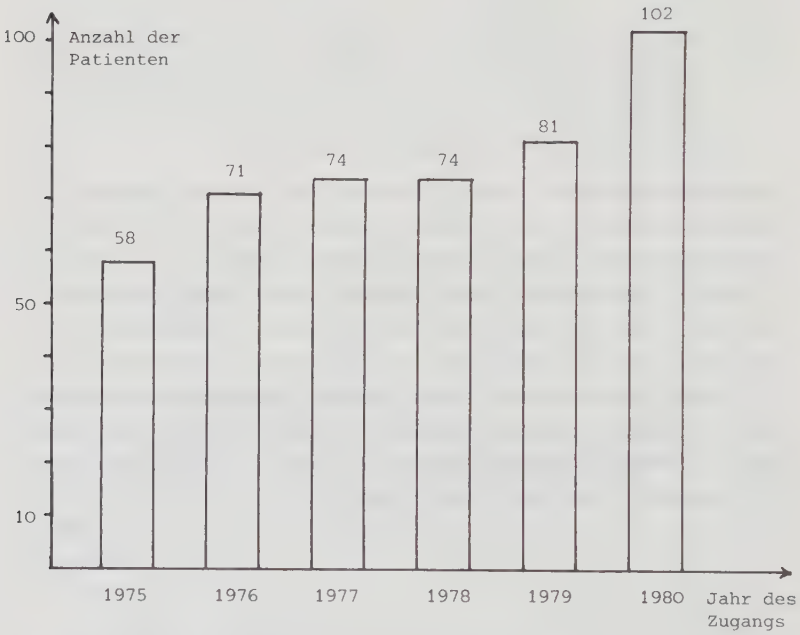


Abb. 1 Jährlicher Zugang an Melanompatienten

Ordnet man die Patienten nach dem Jahr der Operation des Primärtumors, so unterscheiden sich die Zahlen etwas von denen des jährlichen Zugangs an der Universitäts-Hautklinik.

Bei den Berechnungen und Ergebnissen in den nun folgenden Kapiteln wird wegen der besseren Übersicht und Vergleichbarkeit des Patientengutes von den Fallzahlen der im jeweiligen Jahr primär operierten Patienten (Excision außerhalb oder im Hause) ausgegangen.
Siehe hierzu Abb. 2:

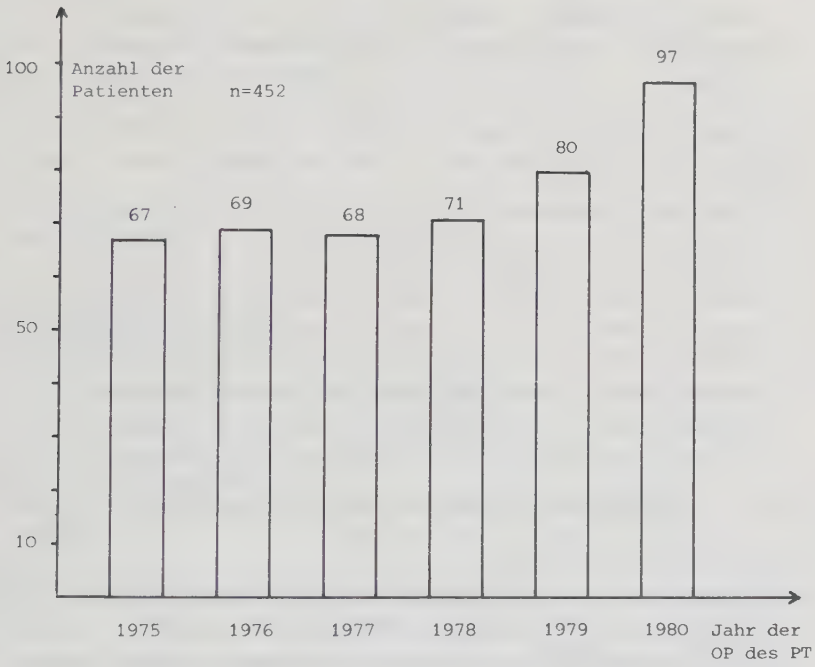


Abb. 2 Patientenzahl und Jahr der Excision des Primärtumors

Sowohl in der Darstellung des jährlichen Patientenzugangs als auch in der Darstellung der Fallzahlen der in den Jahren 1975 - 1980 primär operierten Patienten ist eine deutliche Zunahme des Melanom-Krankengutes seit 1975 zu erkennen.

2. Geschlechtsverteilung

Aufgeschlüsselt nach den Jahren der primären Excision des Melanoms ergab sich folgende in Tabelle 1 aufgeführte Geschlechtsverteilung:

Jahr	Anzahl der Patienten	♂	♀	♂ in %	♀ in %
1975	67	26	41	38,8 %	61,2 %
1976	69	21	48	30,4 %	69,6 %
1977	68	22	46	32,4 %	67,6 %
1978	71	31	40	42,9 %	57,1 %
1979	80	31	49	39,5 %	60,5 %
1980	97	46	51	47,4 %	52,6 %
1975-80	452	177	275	39,2 %	60,8 %

Tab. 1 Geschlechtsverteilung, nach Jahren aufgeschlüsselt

Es ergibt sich im untersuchten Melanom-Krankengut ein Verhältnis von 177 männlichen zu 275 weiblichen Patienten, das entspricht 39,2 % ♂: 60,8 % ♀ oder ♂:♀ =0,64. Der weibliche Anteil überwiegt damit deutlich.

Angaben in der neueren Literatur bestätigen einen höheren Anteil an weiblichen Patienten.
Im einzelnen schwanken die Angaben jedoch nicht unbeträchtlich.
Siehe hierzu Tabelle 2:

Autor	♂ (%)	♀ (%)	♂ : ♀	n
Illig (1974) (71)	37 %	63 %	0,59	369
Davis (1976) (31)	44 %	56 %	0,78	1187
Larsen (1978) (85)	38,3 %	61,7 %	0,78	669
Müller, Augsburg (1979) (108)	31 %	69 %	0,61	195
Tonak, Erlangen (1980) (138)	40 %	60 %	0,66	586
Knoth, Stuttgart (1980) (77)	37,3 %	62,7 %	0,60	552
Arbeitsgemeinschaft (60) "Malignes Melanom" d. DFG (zit. bei Heite (60))	34,6 %	65,4 %	0,53	2009
W. H. O. International Melanoma Group Register (zit. bei Veronesi (146))	42,4 %	57,6 %	0,73	4707
Tübingen	39 %	61 %	0,64	452

Tab. 2 Geschlechtsverteilung maligner Melanome nach Angaben in der neueren Literatur

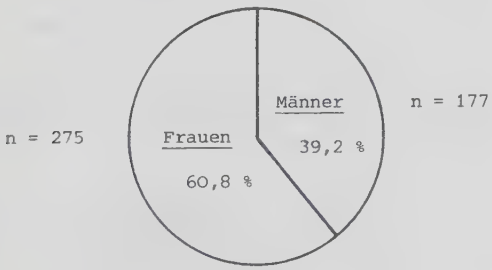


Abb. 3 Geschlechtsverteilung an der Universitäts-Hautklinik Tübingen (n = 452)

3. Altersverteilung

Das mittlere Lebensalter zur Zeit der ersten Behandlung lag bei den Patienten des untersuchten Krankengutes bei 49,7 Jahren. Getrennt nach dem Geschlecht ergab sich ein Durchschnittsalter von 51,8 Jahren bei den Männern und 48,3 Jahren bei den Frauen. Die jüngste Patientin war 13 Jahre, die älteste 92 Jahre alt.

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1975-80
♂	50,5	52,8	55,4	52,1	50,1	51,4	51,8 J.
♀	46,7	49,1	48,2	51,7	48,3	46,2	48,3 J.
♂♀	48,2	50,2	50,5	51,8	49,0	48,7	49,7 J.

Tab. 2 Mittleres Lebensalter zur Zeit der Primärexcision, nach Jahren aufgeschlüsselt

T o n a k (138) gibt als Durchschnittsalter für 586 untersuchte Melanomfälle in Erlangen 51 Jahre an, M ü l l e r (108) errechnet 54,6 Jahre. Weitere Angaben in der Literatur schwanken zwischen 45 und 59 Jahren. Folgende Tabelle und Abbildungen untersuchen die Aufteilung in einzelne Altersklassen:

Alter bei Erstbehandlung	♂	♀	zus.	in %
10 - 19	2	2	4	0,9 %
20 - 29	11	40	51	11,3 %
30 - 39	25	41	66	14,6 %
40 - 49	33	53	86	19,0 %
50 - 59	50	63	113	25,0 %
60 - 69	35	59	94	20,8 %
70 - 79	19	15	34	7,5 %
80 - 89	2	1	3	0,7 %
90 - 99	0	1	1	0,2 %

Tab. 4

Aufteilung in die einzelnen Altersklassen

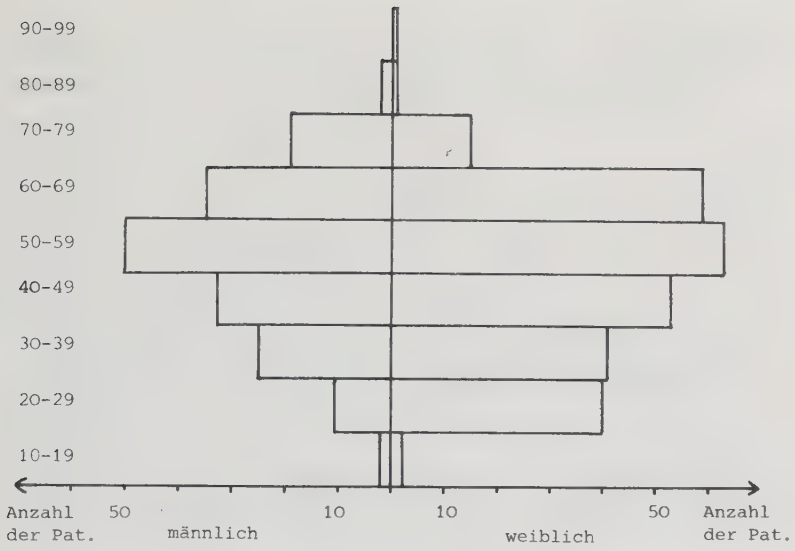


Abb. 4 Graphische Darstellung der Aufteilung in Altersklassen

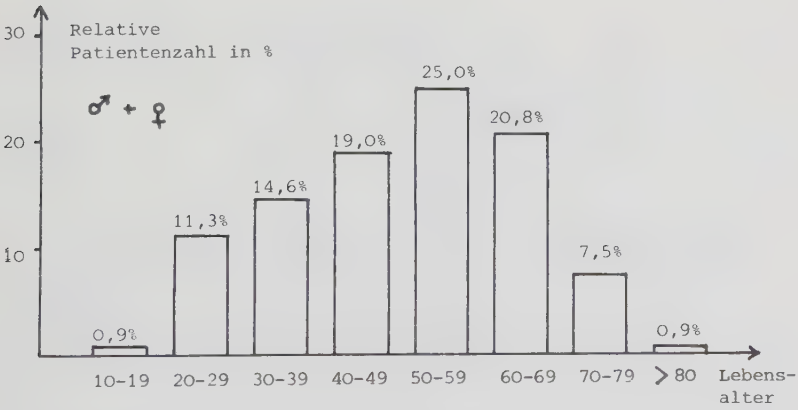


Abb. 5 Prozentuale Altersverteilung

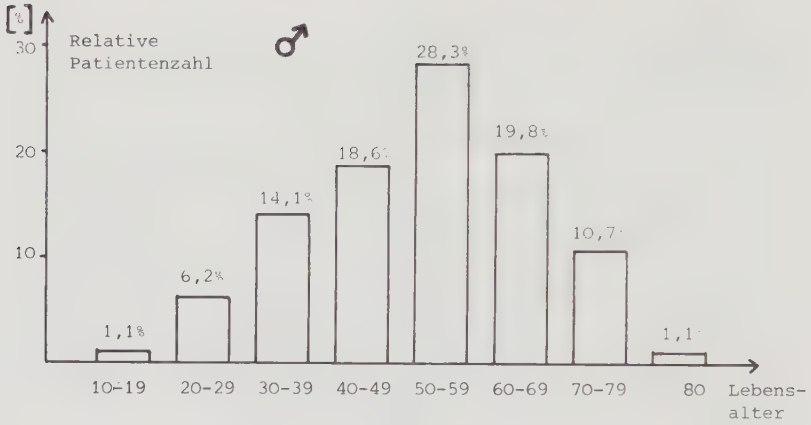


Abb. 6 Prozentuale Altersverteilung, Männer (n = 177)

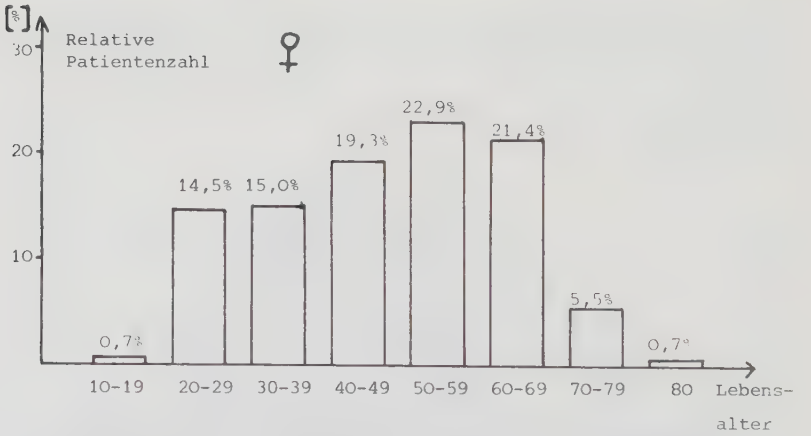


Abb. 7 Prozentuale Altersverteilung, Frauen (n = 275)

Bei beiden Geschlechtern deutlich erkennbar ist die für die Altersverteilung des Melanoms charakteristische ungefähr symetrische Glockenkurve.

Nach H e i t e (59) folgt das maligne Melanom in seiner Altersverteilung nicht der nach rechts gerichteten Schiefe der Alterskrankheiten oder der nach links gerichteten Schiefe der Jugendkrankheiten, sondern zeigt die o.g. charakteristische, ungefähr symmetrische Glockenkurve.

Dies konnte anhand des hier untersuchten Krankengutes bestätigt werden. Das Maximum der Erkrankungshäufigkeit erstreckt sich mit 25% aller Fälle auf das 6. Lebensjahrzehnt.
Beim männlichen Geschlecht sind nur 7,3% aller Fälle auf die ersten drei Dekaden verteilt. Ab dem 4. Lebensjahrzehnt folgt die Altersverteilung einer fast symmetrischen Glockenkurve mit Gipfel in der 6. Dekade.
Auffällig bei der Altersverteilung der Frauen ist die im Vergleich zu den Männern hohe Erkrankungshäufigkeit im 3. Lebensjahrzehnt, nämlich 14,5%. Diese mehr als doppelt so hohe Morbiditätsfrequenz (Männer: 6,2%) läßt an einen begünstigenden Einfluß der Schwangerschaft auf die maligne Umwandlung der Melanomzellen denken.
Der Häufigkeitsgipfel beim weiblichen Geschlecht liegt, ebenso wie bei den Männern, im 6. Dezennium. Nur 6,2% der Patientinnen waren über 70 Jahre alt.
Die am häufigsten betroffenen Altersjahrzehnte sind nach V e r o n e s i u. C a s c i n e l l i (146) das 4., 5. und 6., nach C o t t i n i (29) das 4.-7. und nach M ü l l e r (108) das 5.-7..

4. Lokalisation

Folgende Tabelle gibt Aufschluß über die Lokalisationsverteilung des Primärtumors, nach Geschlechtern getrennt:

Lokalisation		♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	[%]
Kopf u. Hals	Kopf	33	33	66	37 (20,9%)	40 (14,5%)	77	17,0%
	Hals	4	7	11				
Stamm	Brust/Bauch	21	18	39	72 (40,7%)	64 (23,3%)	136	30,1%
	Rücken	51	46	97				
Obere Extremit.	Oberarm	11	31	42	23 (13,0%)	49 (17,8%)	72	15,9%
	Unterarm	8	12	20				
	Hand	4	6	10				
Untere Extremit.	Oberschenkel	13	15	28	43 (24,3%)	119 (43,3%)	162	35,9%
	Unterschenkel	18	90	108				
	Fuß	12	14	26				
	Okkulter PT	2	3	5	2 (1,1%)	3 (1,1%)	5	1,1%
Σ		177	275	452	177	275	452	100,0%

Tab. 5 Lokalisation des Primärtumors, nach Geschlecht aufgegliedert

Bei der Auswertung der Lokalisation des Primärtumors ergibt sich, daß bei 17% der Patienten Kopf oder Hals, bei 30,1% der Stamm, bei 15,9% die oberen Extremitäten und bei 35,9% die unteren Extremitäten befallen sind. In 1,1% der Fälle konnte der Sitz des Primärtumors nicht ermittelt werden. Betrachtet man beide Geschlechter getrennt (siehe Tab. 5), so fällt die deutliche Bevorzugung des Stammes beim Mann, sowie der unteren Extremitäten bei der Frau auf. Deutlich stärker ist bei den Männern auch der Befall von Kopf und Hals.

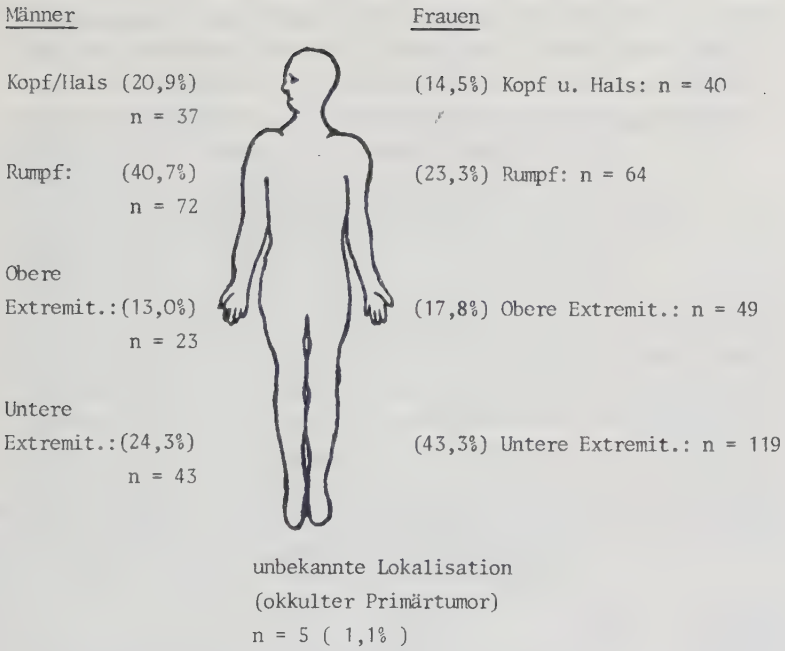


Abb. 8 Lokalisation der Primärtumoren (n = 452)

Gliedert man den Befall des Stammes bei Mann und Frau in ventral und dorsal, so ist eine deutliche Bevorzugung des Rückens zu erkennen. Der Befall des Halses tritt gegenüber dem des Kopfes bei beiden Geschlechtern stark zurück. Klar erkennbar ist beim weiblichen Geschlecht innerhalb der unteren Extremität der hauptsächliche Befall des Unterschenkels.

Die vorliegenden Angaben der Literatur bekräftigen die Feststellung, daß maligne Melanome bei Frauen häufiger an den unteren Extremitäten und dort besonders am Unterschenkel vorkommen, während bei den Männern eindeutig der Stamm und hier besonders der dorsale Anteil bevorzugt wird. (W e i d n e r , 1981 (153), I r o n s i d e et al, 1977 (74), P a k k a n e n , 1977 (113), P e t e r s e n et al., 1962 (116), W h i t e , 1959 (157)).

Dies wurde damit zu erklären versucht, (K n o t h et al.) (77) daß Frauen gegenüber Männern die Unterschenkel häufig ungeschützt tragen, während Männer im Beruf und in der Freizeit häufig mit unbekleidetem Oberkörper arbeiten. Hierbei ist der Rücken der Sonneneinstrahlung meist stärker ausgesetzt als die vordere Thoraxwand.

	Kopf u. Hals		Stamm		Obere Extremitäten		Untere Extremitäten	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Eigene Auswertung n = 452	20,9%	14,5%	40,7%	23,3%	13,0%	17,8%	24,3%	43,3%
3rd Nat. Canc. Survey, zit. n. Horn. n=2301(68)	26,6%	17,1%	38,6%	21,9%	21,5%	26,3%	13,3%	34,7%
Erlanger Studie zit.n.Hornstein n=304 (68)	10,0%	9,8%	57,3%	12,9%	13,6%	19,3%	20,0%	58,2%
Knoth n=488 (77)	14,6%	15,5%	49,2%	19,5%	9,2%	18,5%	27,0%	46,5%
Müller Augsburg n=195 (108)	21,3%	23,1%	55,7%	9,0%	3,3%	17,2%	19,7%	50,7%
Jung et al. Arb. gem.MM n=1344 (76)	17,7%	18,1%	38,6%	14,8%	20,7%	18,7%	23,0%	48,5%
Davis et al.zit n.Kopf et al(81)	21,0%	17,9%	47,0%	19,3%	12,7%	24,2%	19,3%	38,7%

Tab. 6 Lokalisationsverteilung im Vergleich zu Angaben im Schrifttum

Nach D a v i s (30) übt das Sonnenlicht bei weißhäutigen Menschen mit genetischer Disposition wahrscheinlich einen direkten und indirekten Einfluß auf die Melanomentstehung aus. Als direkter Einfluß kommt neben den o.g. Beispielen auch das gehäufte Vorkommen von Melanomen im Gesicht älterer Menschen in Frage. Eine direkte Ursache könnte nach L e e (86) die Entstehung eines Solarzirkulationsfaktors im Körper sein, der die maligne Umwandlung der Melanozyten induziert.

V e r o n e s i (146) führt als Argument gegen einen äthiologischen Zusammenhang von Sonnenlicht und Melanom u.a. an, daß ein großer Teil der Fälle ihren Ursprung in Körperzonen haben, die kaum dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Der Rumpf sei häufiger betroffen als das Gesicht, obwohl dieses im Vergleich zum Rumpf um ein Hundertfaches mehr vom Sonnenlicht bestrahlt wird.
Vergleicht man jedoch die Verteilung der Hautoberfläche von Kopf und Rumpf mit der Verteilung der Primärtumoren, so stellt man fest, daß im Kopfbereich viel häufiger Melanome auftreten, als dem Anteil der Hautoberfläche entsprechen würde.
H o r n s t e i n (68) vergleicht die Lokalisationsverteilung der Melanome mit der regionalen Melanozytendichte der Haut und stellt keine Übereinstimmung, sondern eine inverse Beziehung zur Melanomhäufigkeit fest. Die Intensität und Art der rassisch festgelegten Melaninproduktion der Melanozyten stelle einen Schutz vor Melanomentstehung dar, was dadurch erkennbar werde, daß bei Angehörigen der schwarzen Rasse Melanome wesentlich seltener und nur an den weniger pigmentierten Handflächen und Fußsohlen vorkommen.

5. Klinisches Stadium

Die klassische klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms geht auf S y l v e n (135) zurück:

Stadium I : Primärtumor (ohne Anhalt für Absiedlung)

Stadium II : Regionale Metastasierung (bis zur ersten regionalen größeren Lymphknotenbarriere)

Stadium III: Fernmetastasen

Diese Einteilung wurde auch bei der Auswertung unseres Krankengutes zugrunde gelegt.

Tabelle 7 gibt Auskunft über die prätherapeutische klinische Stadieneinteilung bei Behandlungsbeginn, aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht:

Stadium	♂ Fälle	♂ [%]	♀ Fälle	♀ [%]	♂+♀ Fälle	♂+♀ [%]
I	156	88,1 %	258	93,8 %	414	91,6 %
II	19	10,7 %	14	5,1 %	33	7,3 %
III	2	1,1 %	3	1,1 %	5	1,1 %

Tab. 7 Stadium bei Behandlungsbeginn, nach Geschlechtern getrennt

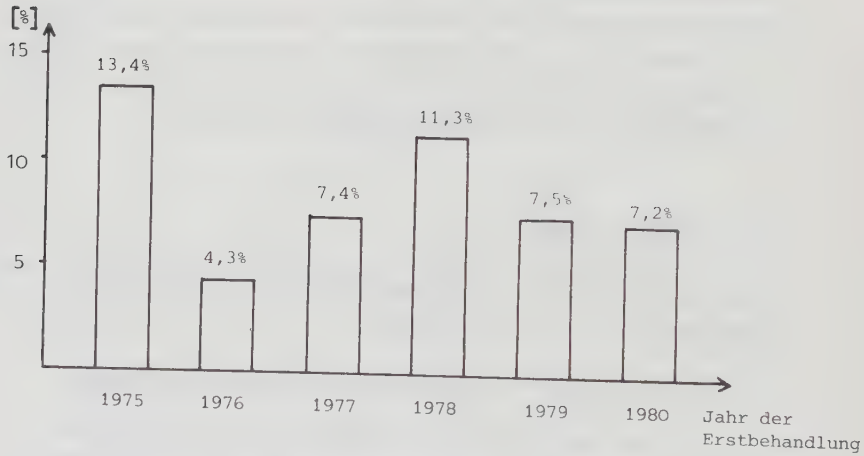


Abb. 9:
Stadium II und III zusammengenommen und nach Jahren aufgeschlüsselt

In den allermeisten Fällen (91,6%) kamen die Patienten im klinischen Stadium I zur Erstbehandlung in die Universitäts-Hautklinik, eine andere Klinik oder zu einem auswärtigen niedergelassenen Arzt, Frauen häufiger als Männer.

Knapp über 7% kamen im Stadium II, etwa 1% kamen im Stadium III der Fernmetastasierung zur Erstbehandlung.

Die von der U.I.C.C. (144) (Union Internationale Contre le Cancer) vorgeschlagene TNM-Klassifikation ist zwar seit einiger Zeit bereits in der Onkologie eingeführt, hat sich beim malignen Melanom jedoch noch nicht durchgesetzt. Die klinische TNM-Klassifikation vor der Behandlung erlaubt eine Unterteilung in die drei Parameter: Primärtumor (T), regionale Metastasen (N) und Fernmetastasen (M).

6. Melanomtypen

Die 1969 von C l a r k, M i h m und Mc G o v e r n (Mc. Govern et al., (101), 1967; Clark et al., (24), 1969; Mihm et al., (107), 1971; Mc. Govern et al., (102), 1973) vorgeschlagene Unterteilung der malignen Melanome in verschiedene klinisch-histologische Typen hat sich weltweit durchgesetzt:

1. Das Lentigo- maligna- Melanom (LMM)
   (Synonym: Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh)
2. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM)
   (Synonym: Superficial spreading melanoma)
3. Das knotige Melanom (NM)
   (Synonym: Nodular Melanoma)
4. Das Akrolentiginöse Melanom (ALM) } Palmar- Plantar-
5. Malignes Melanom der Mucosa } Subungual- Muköses Melanom (PSM)
6. Unklassifizierbares Melanom

Auf weitere Sonderformen (maligner blauer Naevus, desmoplastisches Melanom, B-K-Mole-Syndrom) wird wegen der extremen Seltenheit hier nicht näher eingegangen.

In der eigenen Untersuchung werden die malignen Melanome der Mukosa, sowie die akrolentiginösen Melanome zusammen als Palmar-Plantar-Subungual-Muköse Melanome bezeichnet und insofern die Clark´sche Klassifikation modifiziert.
Nach S e j i i et al. (126) haben akrolentiginöse Melanome und maligne Melanome der Mukosa charakteristische histologische Gemeinsamkeiten. Der Ausdruck "PSM" wird vorgeschlagen, weil er die direkt betroffenen Lokalisationen kennzeichnet. Im Gegensatz zum Ausdruck "ALM" hebt er hervor, daß die charakteristischen histopathologischen Veränderungen nicht nur auf der Haut, sondern ebenso auf der Schleimhaut vorkommen.

n = 435	LMM			SSM			NM			PSM			UCM			$\sum$
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus	
1975	2	5	7	9	10	19	10	22	32	3	2	5	0	0	0	63
1976	6	17	23	4	8	12	11	18	29	0	2	2	0	1	1	67
1977	5	5	10	13	19	32	1	18	19	0	1	1	0	0	0	62
1978	4	8	12	10	16	26	13	16	29	3	0	3	0	0	0	70
1979	8	9	17	7	23	30	15	14	29	1	0	1	0	2	2	79
1980	5	7	12	20	31	51	11	10	21	7	3	10	0	0	0	94
1975-80	30	51	81	63	107	170	61	98	159	14	8	22	0	3	3	435

Tab. 8 Verteilung der Melanomtypen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Jahr der primären Excision

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 435 Patienten der histologische Typ ermittelt werden. In 8 Fällen wurde an einem auswärtigen pathologischen Institut die Diagnose malignes Melanom gestellt.

nicht jedoch der Typ bestimmt; die Schnittpräparate wurden angefordert, aber nicht erhalten. In 2 Fällen wurde der Primärtumor auswärts Röntgen-vorbestrahlt, so daß eine Bestimmung des Typs nicht mehr möglich war. Auf die Anforderung eines im Ausland excidierten und nicht typisierten Melanoms wurde verzichtet; die histologische Diagnose "malignes Melanom" wurde hier anhand aufgetretener Metastasen gestellt. Bei 5 Patienten lag ein sog. okkulter Primärtumor vor.
Ein auswärtiges histologisches Präparat war schließlich so schlecht, daß die nachträgliche Einreihung in einen histologischen Typ unmöglich war. Bei der folgenden prozentualen Aufteilung wurden die 17 Melanome ohne vorliegenden Typ nicht mitberücksichtigt.

Histolog. Typ n=435	♂		♀		zus.	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
LMM	30	17,9 %	51	19,5 %	81	18,8 %
SSM	63	37,5 %	107	39,7 %	170	38,9 %
NM	61	36,3 %	98	37,1 %	159	36,8 %
PSM	14	8,3 %	8	2,6 %	22	4,8 %
UCM	0	0,0 %	3	1,1 %	3	0,7 %
$\sum$	168	100,0 %	267	100,0 %	435	100,0 %

Tab. 9 Prozentuale Aufteilung der Melanomtypen, getrennt nach dem Geschlecht

Im Tübinger Krankengut überwiegen insgesamt die superficial-spreading-Melanome mit 38,9 % gefolgt von den nodulären Melanomen mit 36,8 %. Mit 18,8 % aller Melanome bleiben die Lentigo-maligna-Melanome unter 1/5 aller Fälle.
Ein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern läßt sich bei der Verteilung der drei Hauptmelanomtypen (LMM,NM,SSM) nicht feststellen.

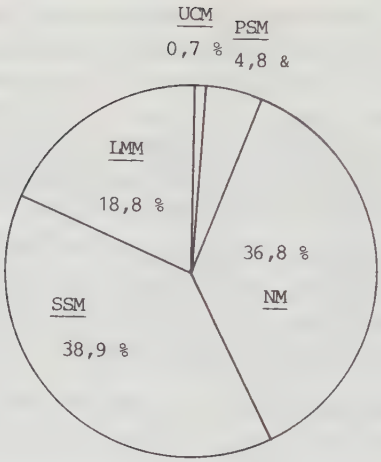


Abb. 10 Verteilung der einzelnen Melanomtypen

Autor	LMM	SSM	NM	ALM	PSM	UCM	unklass.& Seltenh.
Gartmann (45) n = 1397	18,1 %	50,8 %	19,2 %	4,3 %		4,4 %	
Hermanek (62) n = 444	13 %	44 %	35 %	6 %			2 %
Müller (108) n = 195	35,9 %	22,6 %	41,5 %				
Larsen (85) n = 669	13 %	39 %	29 %			19 %	
Tübingen n = 435	18,8 %	38,9 %	36,8 %		4,8 %	0,7 %	

Tab. 10 Verteilung der Melanomtypen nach Angaben im Schrifttum

H e r m a n e k et al. (62) fanden anhand von 3299 Melanomen des Schrifttums folgende Durchschnitts-Minimal-und Maximalwerte:

	Min.	Max.	Durch-schnitt
Lentigo-maligna-Melanome:	0 %	21,1 %	8,2 %
Superficial spreading-Melanome:	19,9 %	73,2 %	50,2 %
Noduläre Melanome:	12,1 %	70,2 %	32,6 %
Unklassifizierte Melanome: und Sonstige	0 %	19,4 %	9,0 %

In den 6 Jahren des hier vorliegenden Untersuchungszeitraumes wurden 7 Fälle mit Doppelmelanomen beobachtet. Hier wurde jeweils nur das erste Melanom berücksichtigt.

Melanom-Typ	Durchschnitts-alter	
LMM	♂	54,7 Jahre
	♀	56,0 Jahre
	zus.	55,5 Jahre
SSM	♂	48,4 Jahre
	♀	43,8 Jahre
	zus.	45,5 Jahre
NM	♂	52,9 Jahre
	♀	48,8 Jahre
	zus.	50,3 Jahre
PSM	♂	57,0 Jahre
	♀	56,7 Jahre
	zus.	56,9 Jahre

Tab. 11
Durchschnittsalter bei den verschiedenen Melanomtypen

Mit 45,5 Jahren liegt das Durchschnittsalter beim SSM am niedrigsten, gefolgt vom NM mit 50,3 Jahren und LMM mit 55,5 Jahren. Das höchste Durchschnittsalter ist im Tübinger Krankengut beim PSM mit 56,9 Jahren zu verzeichnen.

Untersucht wurde die Verteilung der Melanomtypen in den einzelnen Altersklassen. Dabei fanden sich unterschiedliche Häufigkeitsgipfel für die verschiedenen Melanomtypen. Einen sehr frühen Häufigkeitsgipfel, das 4. Lebensjahrzehnt, hat das Superficial spreading-Melanom. Das Lentigo-maligna-Melanom kam im Tübinger Krankengut hauptsächlich im 6. und 7. Lebensjahrzehnt vor.

Für das noduläre Melanom und das Palmar- Plantar- Subungual- Muköse Melanom ergab sich das 7. Lebensjahrzehnt als Häufigkeitsgipfel.

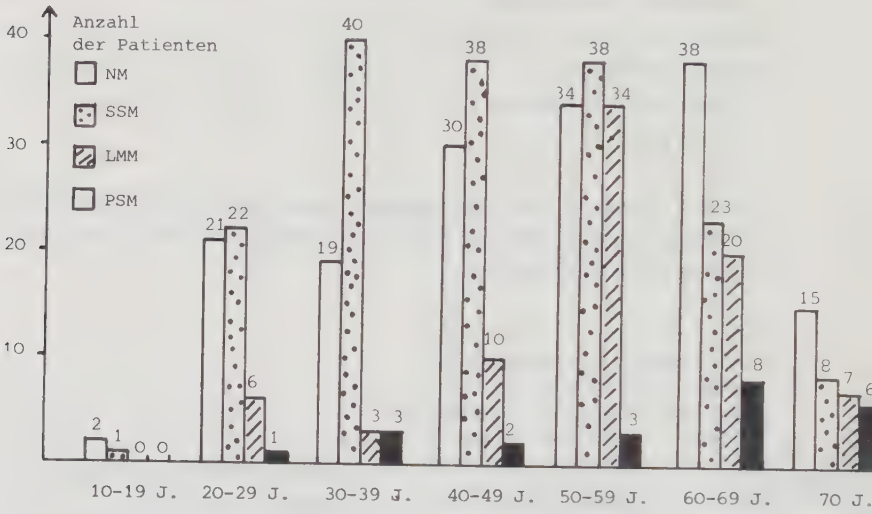


Abb. 11 Verteilung der Melanomtypen in den einzelnen Altersklassen

Ergebnis bei der Analyse der Lokalisationsverteilung der drei Hauptmelanomtypen bei 154 männlichen und 256 weiblichen Patienten ist, daß bei den Männern SSM und NM bevorzugt am Rücken lokalisiert sind, während bei den Frauen eindeutig hauptsächlich die unteren Extremitäten befallen sind. Dies entspricht den Feststellungen in Kapitel 4. Untersucht man die Lokalisationsverteilung beim LMM, stellt man fest, daß Lentigo - maligna- Melanome bei den Männern hauptsächlich an Kopf/Hals und Rücken und bei den Frauen ebenfalls an Kopf/Hals und den unteren Extremitäten vorkommen. Bemerkenswert ist dabei, daß hier 17 von 19 Melanomen am Unterschenkel lokalisiert sind.
Dies würde die These von der sonnenlichtinduzierten Melanomentstehung unterstützen.

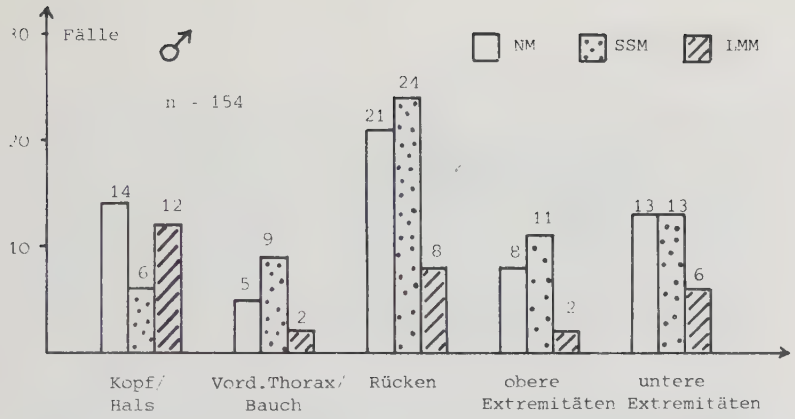


Abb. 12 Lokalisationsverteilung der Melanomtypen, Männer

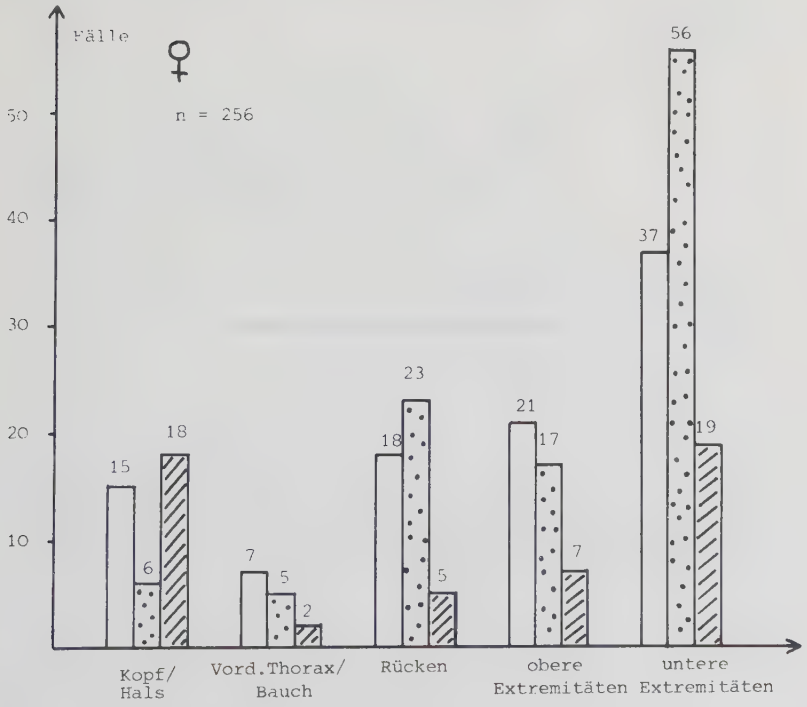


Abb. 13 Lokalisationsverteilung der Melanomtypen, Frauen

7. Mikrostadien

Schon vor den für die Einführung der Einteilung in Mikrostadien wichtigen Arbeiten von C l a r k et al., (24) 1969, M i h m et al., (107) 1971 und Mc G o v e r n et al., (102) 1973 wurde von verschiedenen Autoren klar gezeigt, daß die Prognose des malignen Melanoms von der Eindringtiefe des Tumors abhängt. (A l l e n und S p i t z (1) 1953, L a n e, L a t t e s und M a l m , (84) 1958, M e h n e r t und H e a r d , (105) 1965, P e t e r s e n, et al., (116) 1962, T r a p l et al., (139) 1966).
C l a r k hat 1969 die Beziehung zwischen den Überlebensraten und histologisch bestimmter Eindringtiefe des Primärtumors studiert. Er grenzte 5 Eindringstufen, sog. "levels of invasion" ab und ging bei dieser Unterteilung von den verschiedenen anatomischen Schichten der Haut aus:

"level" 1: Tumorzellen nur intraepidermal (in situ)
2: Tumorinfiltration ins stratum papillare. Tumor berührt jedoch die Grenzfläche zum stratum reticulare höchstens in einzelnen Ausläufern.
3: Tumor erreicht die Grenzfläche zum stratum reticulare, dellt das stratum reticulare u.U. von ober her ein.
4: Das stratum reticulare wird infiltriert
5: Die Subcutis wird infiltriert

Diese Clark'sche Einteilung hat sich weltweit durchgesetzt und dient für den Kliniker noch heute als Richtschnur für die Prognose und die Radikalität des chirurgisch- therapeutischen Vorgehens.

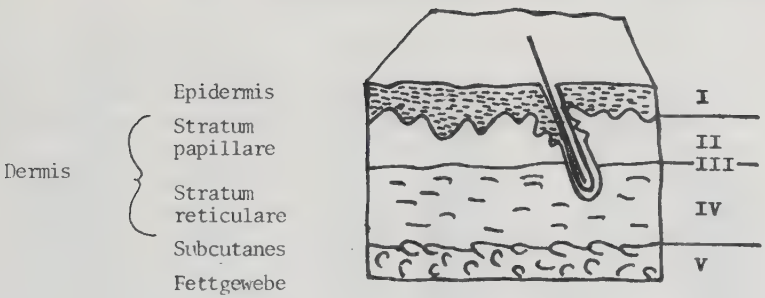


Abb. 14 Schematische Darstellung der Hautschichten und der Mikrostadien, abgewandelt nach W a n e b o (149)

Level 1 wird auch als nicht infiltrativ oder in situ bezeichnet. Alle Tumorzellen befinden sich noch intraepidermal oberhalb der Basalmembran.
Diese Untersuchung beschäftigt sich nur mit Melanomen ab dem level 2. Auf in- situ- Melanome (SSM level 1 oder LLM level 1 bzw. Morbus Dubreuilh) wird nicht näher eingegangen.

Im untersuchten Krankengut lagen nach Abschluß der Ermittlungen bei 424 von 452 histologischen Präparaten die Mikrostadien vor. Bei 17,2% befand sich der Tumor erst im Mikrostadium 2, bei 38% im Mikrostadium 3, bei 41,3% bereits im Mikrostadium 4. In 3,5% war er bis ins subcutane Fettgewebe vorgedrungen (Mikrostadium 5).
Nach Geschlechtern getrennt, ergaben sich folgende, in Tab. 12 aufgeführte Prozentwerte:

1975-80	level 2	level 3	level 4	level 5
♂	13,2 %	39,8 %	42,8 %	4,2 %
♀	19,8 %	36,8 %	40,3 %	3,1 %
♂+♀	17,2 %	38,0 %	41,3 %	3,5 %

Tab. 12 Prozentuale Aufteilung der Mikrostadien, getrennt nach dem Geschlecht

Untersucht wurde auch, ob im Laufe der 6 beobachteten Jahre 1975 - 80 an der level-Verteilung eine Änderung eintrat.

n = 424	level 2			level 3			level 4			level 5		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1975	0	3	3	7	13	20	16	21	37	0	1	1
1976	2	3	5	8	15	23	11	23	34	0	2	2
1977	2	4	6	10	14	24	8	22	30	0	2	2
1978	3	15	18	16	13	29	10	9	19	2	2	4
1979	5	8	13	12	23	35	10	15	25	4	0	4
1980	10	18	28	13	17	30	16	14	30	1	1	2
1975-80	22	51	73	66	95	161	71	104	175	9	8	15

Tab. 13 Analyse der level-Verteilung 1975 - 80, getrennt nach dem Geschlecht

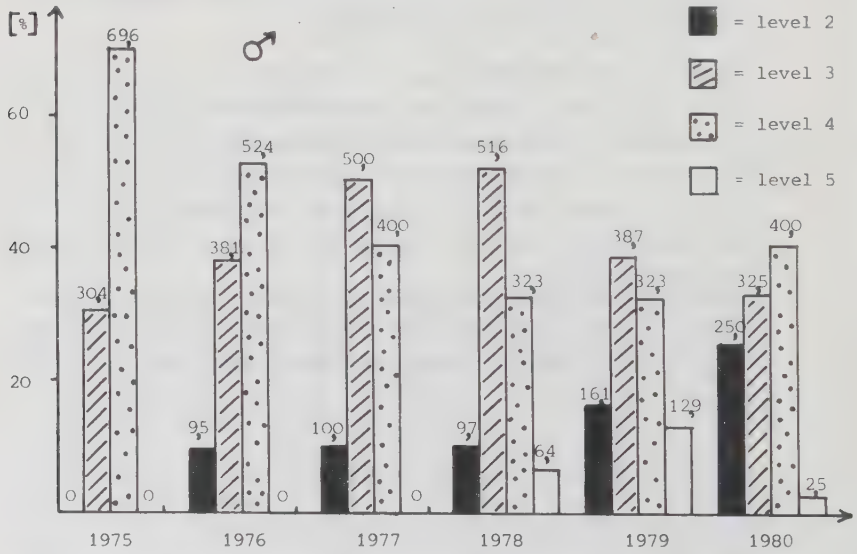


Abb. 15 Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung level 2 - level 5 der Jahre 1975 - 1980 (Männer)

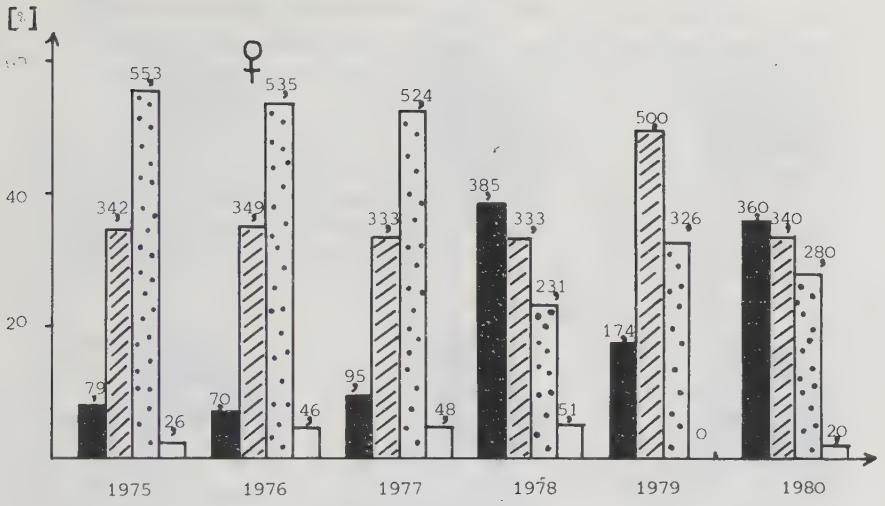


Abb. 16 Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung level 2 - level 5 der Jahre 1975 - 1980 (Frauen)

Insgesamt ist sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen von 1975 - 1980 eine Verschiebung von den tieferen Invasionsstufen 4 und 5 zu den oberflächlichen Stufen 2 und 3 festzustellen.
Abb. 15 zeigt, daß bei den männlichen Patienten das Mikrostadium 2 in den 6 Jahren ständig zunahm. 1975 wurden 69,6 % der Tumoren im Mikrostadium 4 excidiert, 1980 waren es noch 42,5 % im Mikrostadium 4 und 5. Dagegen hat der Anteil von level 2 und 3 von 1975 30,4 % auf 1980 57,5 % stark zugenommen.

Fast ebenso deutlich zeigt Abb. 16 bei den Frauen die Verschiebung von level 4 und 5 zugunsten level 2 und 3. 1975 betrug der Anteil an level 4 und 5 57,9 %, während 1980 nur 30 % aller Tumoren im Mikrostadium 4 und 5 excidiert wurden. Dagegen verstärkte sich der Anteil an level 2 und 3 von 1975 44,1 % auf 1980 70 %.
Beide Abbildungen zeigen, daß die malignen Melanome heute mit geringeren Eindringtiefen excidiert werden als noch vor 5-6 Jahren.

Dies mag unter anderem daran liegen, daß die Patienten aufgrund der in letzter Zeit verstärkt durchgeführten Aufklärungsaktionen heute früher auf den Tumor aufmerksam werden und auch früher einen Arzt aufsuchen.

Autor	n	level 2	level 3	level 4	level 5
Clark et al. (24)	208	17,3 %	34,1 %	36,5 %	12,0 %
Mc. Govern (99)	183	28 %	34 %	29 %	9 %
Hansen und Mc. Carten (51)	141	19 %	38 %	24 %	18 %
Breslow (15) nur klin.Stad. I	98	40 %	26 %	29 %	6 %
Hermanek (62)	445	11 %	34 %	47 %	9 %
Tübingen	424	17,2 %	38,0 %	41,3 %	3,5 %

Tab. 14 Häufigkeit der verschiedenen Mikrostadien im eigenen Krankengut und im Schrifttum

n = 421	LMM			SSM			NM			PSM		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
level 2	5	13	18	13	28	41	2	9	11	2	1	3
level 3	13	14	27	28	46	74	21	34	55	2	1	3
level 4	12	21	33	22	32	54	32	47	79	5	3	8
level 5	0	3	3	0	0	0	6	5	11	1	0	1
$\sum$	30	51	81	63	106	169	61	95	156	10	5	15

Tab. 15 Melanomtyp und Mikrostadium

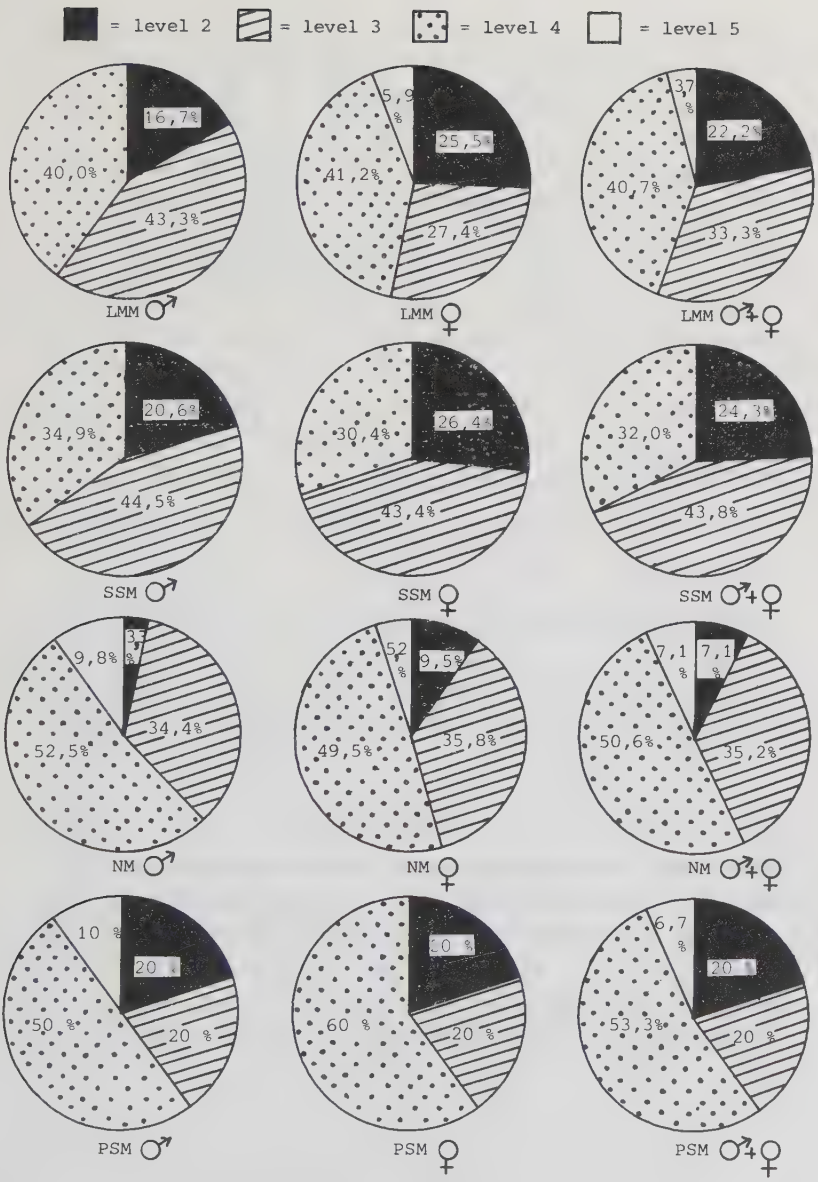


Abb. 17 Melanomtyp und Mikrostadium: Prozentuale Verteilung der Eindringtiefen (level), nach Typ und Geschlecht aufgeschlüsselt

Auffallend bei der Untersuchung der Korrelation zwischen Melanomtyp und Mikrostadium war, daß LMM, SSM und PSM im Durchschnitt viel häufiger in oberflächlichen Invasionsstufen vorzufinden waren als das noduläre Melanom.
So drangen 18 von 81 Tumoren = 22,2% des LMM-Typs und 41 von 169 Tumoren = 24,3% des SSM, sowie 3 von 15 = 20% des PSM nur bis zum Mikrostdium 2 vor, während beim NM nur 11 von 156 = 7,1% in diesem geringen Invasions-level zu finden waren.
Noduläre Melanome besitzen demnach häufiger als SSM, LMM oder PSM die tieferen Clark'levels der maximalen mikroskopischen Invasion. Nach W e i d n e r (152) wird dadurch bestätigt, daß die Wartezeit der Melanompatienten von der ersten bemerkten Größenzunahme bis zur ärztlichen Diagnose und Therapie beim nodulären Melanom mit weitgehend vertikalem Wachstum verstreicht.

8. Tumordicke

Bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Tumordicke und Prognose fand B r e s l o w (14) anhand einer Studie von 98 Fällen mit malignem Melanom 1970 heraus, daß neben dem level auch die Tumordicke bedeutenden Einfluß auf die Prognose hat. Dieses Ergebnis wurde nach 1970 von mehreren Autoren bestätigt: H a n s e n und Mc. C a r t e n, (51) 1974, B r e s l o w (14) 1975, W a n e b o et al., (149) 1975. Bei dieser zweiten Methode, den Grad der Invasion zu bestimmen, wird mittels eines Okularmikrometers die maximale Dicke des Tumors von der oberen Begrenzung der Granularschicht der Epidermis oder, falls der Tumor ulceriert ist, von der Basis der Ulceration bis zur tiefsten, in die Haut vorgedrungenen Melanomzelle gemessen. Als vertikale Tumordicke werden sowohl endophytisch, als auch exophytisch wachsende Anteile gemessen.

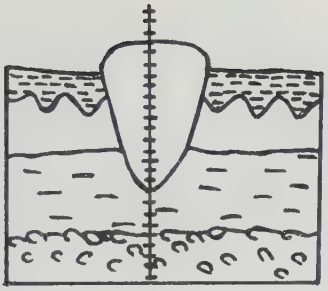


Abb. 18 Dickenmessung nach B r e s l o w :schematische Darstellung, abgewandelt nach V e r o n e s i (146)

Die maximale Infiltrationstiefe in mm erhält man, indem man die Anzahl der Abstände des Okularmikrometers mit einem Faktor multipliziert, der von der eingesetzten Vergrößerung abhängt.
B r e s l o w (14) fand 1975 heraus, daß die Tumordicke in mm eine bessere Aussage für die Prognose zuläßt als der level of invasion.

An der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird seit Mitte 1979 routinemäßig bei allen excidierten Melanomen zusätzlich zum level die Tumordicke in mm bestimmt.

Im Rahmen der Arbeit wurde bei insgesamt 192 Melanom-Fällen der Jahre 1975 - 1979 die Tumordicke nachbestimmt. In 206 Fällen lag bis zu diesem Zeitpunkt eine Messung vor. Dabei mußten 78 Präparate von auswärtigen pathologischen Instituten angefordert werden. Bei Abschluß der Arbeit lag somit in 398 von 452 Fällen = 88,3% die Tumordicke in mm vor.

Breslow bildete 4 Gruppen von Tumordicken:

1. < 0,76 mm
2. 0,76 - 1,50 mm
3. > 1,50 - 3,00 mm
4. > 3,00 mm

1975 - 80 n = 398	< 0,76 mm	0,76-1,5 mm	> 1,5-3,0 mm	> 3,0 mm
♂	14,1 %	21,1 %	32,1 %	32,7 %
♀	24,4 %	31,4 %	26,9 %	17,3 %
♂+♀	20,3 %	27,4 %	28,9 %	23,4 %

Tab. 16 Prozentuale Aufteilung der 4 Gruppen der Tiefeninvasion in mm, getrennt nach dem Geschlecht

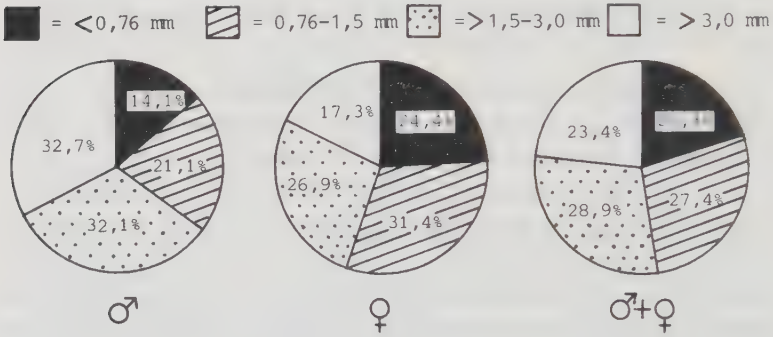


Abb. 19 Grafische Darstellung der prozentualen Aufteilung der Tumordicke

An die Einteilung nach Breslow hält sich auch diese Auswertung. Im Tübinger Krankengut fand sich unter 398 Fällen mit vorliegender Tumordicke in 20,3 % eine Dicke unter 0,76 mm, in 27,4 % betrug die Dicke 0,76 - 1,5 mm, in 28,9 % > 1,5 - 3,0 mm und in 23,4 % mehr als 3,0 mm. Tabelle 16 und Abb. 19 geben über die prozentuale Verteilung der 4 Gruppen der Tiefeninvasion, nach Geschlechtern getrennt, Auskunft.

Deutlich unterschiedlich ist die prozentuale Verteilung bei den beiden Geschlechtern. Männern wurde viel häufiger ein Tumor mit 1,5 - 3,0 mm oder > 3,0 mm excidiert, während bei den Frauen Tumoren mit geringerer Dicke von < 0,76 mm oder 0,76 - 1,5 mm überwiegen.

Über die Verteilung der 4 Gruppen der Tumordicken, aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht und nach Jahren, gibt Tabelle 17 Auskunft:

n = 398	< 0,76 mm			0,76-1,5 mm			>1,5-3,0 mm			> 3,0 mm		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1975	1	3	4	2	9	11	10	13	23	8	9	17
1976	3	3	6	4	14	18	5	13	18	7	7	14
1977	2	6	8	6	10	16	4	11	15	6	12	18
1978	5	15	20	5	12	17	6	3	9	12	7	19
1979	4	14	18	8	17	25	9	14	23	10	2	12
1980	7	18	25	8	14	22	16	11	27	8	5	13
1975-80	22	59	81	33	76	109	50	65	115	51	42	93

Tab. 17 Analyse der Verteilung der Tumordicken-Gruppen, nach Geschlecht und Jahr der Excision des Primärtumors aufgeschlüsselt

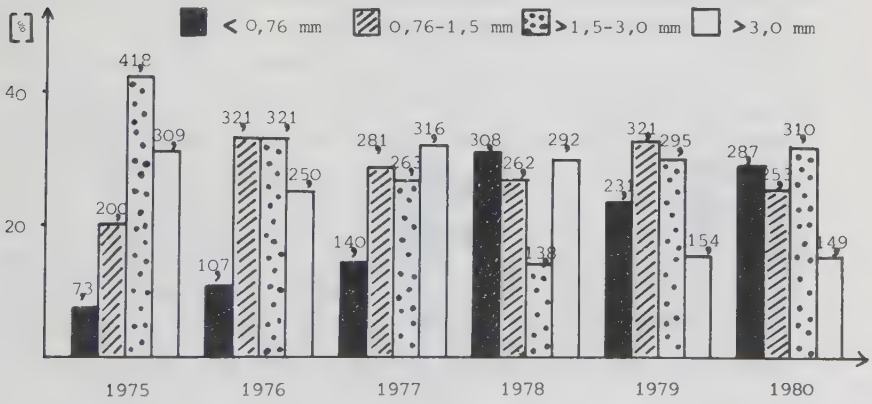


Abb. 20 Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung der vier verschiedenen Tumordicken-Gruppen, nach dem Jahr der Excision des Primärtumors aufgeschlüsselt

Im Laufe der untersuchten 6 Jahre ist die deutliche Tendenz der Verschiebung zu geringeren Tumordicken erkennbar. Wurden im Jahre 1975 noch 30,9 % der Tumoren mit > 3,0 mm und 41,8 % zwischen 1,5 und 3,0 mm Dicke excidiert, so waren es 1980 nur noch 14,9 % mit > 3,0 mm und 31 % zwischen 1,5 und 3,0 mm, was einer deutlichen Abnahme entspricht. Dagegen nahmen die geringeren Tumordicken im Laufe des Beobachtungszeitraumes zu. Während 1975 nur 7,5 % der Tumoren unter 0,76 mm und 20 % zwischen 0,76 und 1,5 mm excidiert wurden, stieg der Anteil der Tumordicken unter 0,76 mm im Jahre 1980 auf 28,7 % und der Anteil zwischen 0,76 und 1,5 mm auf 25,3 %.
Beachtenswert ist die gute Übereinstimmung mit der in Kapitel 7 festgestellten Verschiebung zu geringeren Mikrostadien.

Autor	n	< 0,76 mm	0,76-1,5 mm	> 1,5-3,0 mm	> 3,0 mm
Hermanek (65)	287	19 %	18 %	28 %	34 %
x)	746	24,7 %	20,4 %	27,5 %	27,5 %
Tübingen	389	20,3 %	27,4 %	28,9 %	23,4 %

x) Zusammenstellung aus dem Schrifttum nach H e r m a n e k et al. (65)

Tab. 18 Häufigkeit der verschiedenen Tumordicken-Gruppen in der eigenen Untersuchung und in der Literatur

n = 387	LMM			SSM			NM			PSM		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
< 0,76 mm	8	16	24	13	38	51	0	4	4	1	1	2
0,76-1,5 mm	6	12	18	18	40	58	7	22	29	2	1	3
> 1,5-3,0 mm	12	13	25	19	20	39	17	29	46	2	3	5
> 3,0 mm	4	6	10	12	6	18	31	30	61	4	0	4
Σ	30	47	77	62	104	166	55	85	140	9	5	14

Tab. 19 Melanomtyp und Tumordicke

Im Vergleich zu den Angaben in der Literatur ist beim Tübinger Krankengut ein geringerer Anteil der Tumordicken über 3,0 mm und ein höherer Anteil der Tumordicken zwischen 0,76 und 1,5 mm zu verzeichnen.

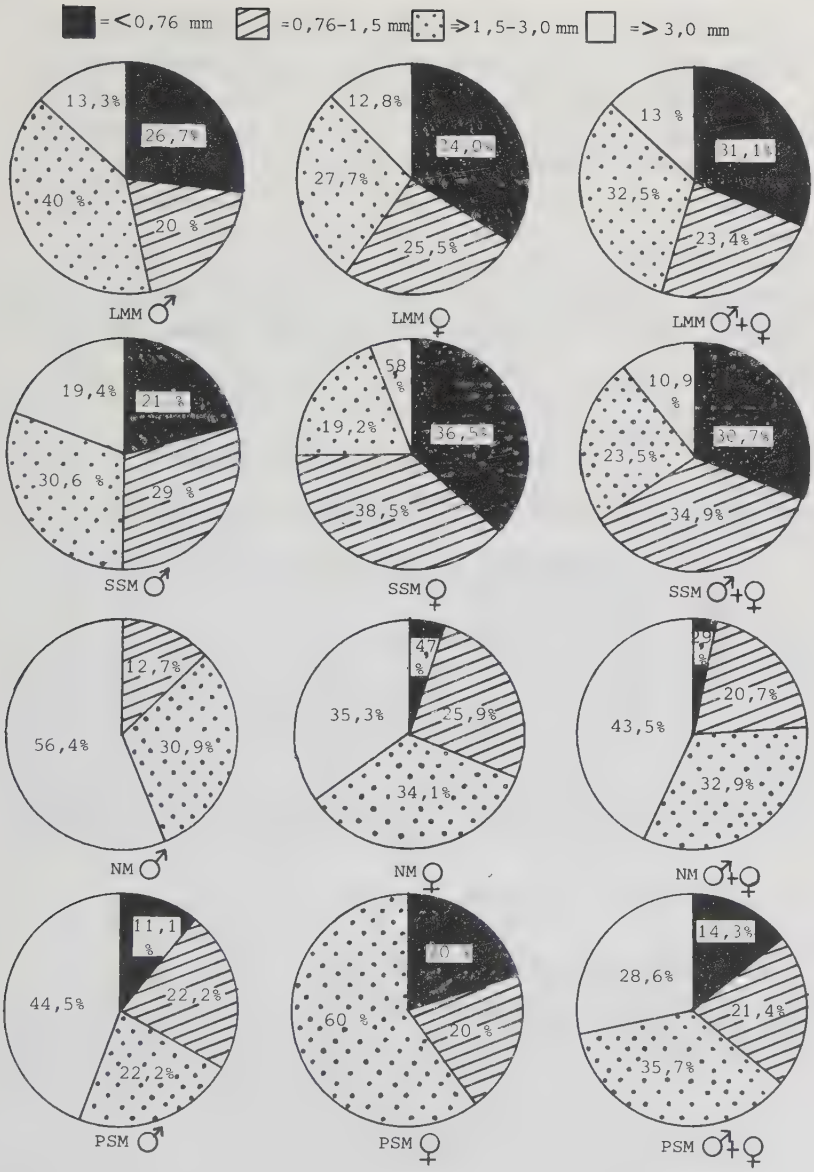


Abb. 21 Melanomtyp und Eindringtiefe: Prozentuale Verteilung der Eindringtiefen, nach Typ und Geschlecht aufgeschlüsselt

Noduläre Melanome besitzen im Tübinger Krankengut, wie aus Abb. 21 deutlich hervorgeht, die größten Tumordicken. Nur 2,9% der Tumoren haben eine geringere Tumordicke als 0,76 mm, 20,7% eine Dicke zwischen 0,76 und 1,5 mm. Dagegen liegt bei den Tumoren des LMM- und SSM-Typs, die mit indirekter Progression wachsen, ein viel größerer Anteil an geringeren Tumordicken vor, So beträgt der Anteil an Tumordicken unter 0,76 mm beim LMM 31,1% und beim SSM 30,7%. 23,4% der LMM-Tumoren und 34,9% der SSM-Tumoren wurden mit einer Dicke zwischen 0,76 und 1,5 mm excidiert. Vgl. dazu die Abbildungen 17 und 21. Das PSM ähnelt in dieser Untersuchung eher dem Invasionsverhalten des nodulären Melanoms, allerdings ist hier der Anteil an untersuchten Fällen für eine Aussage nicht groß genug.

Mikrostadien n = 394	< 0,76 mm	0,76-1,5mm	>1,5-3,0 mm	> 3,0 mm
level 2	48 68,6%(91%)	7 10,0%(5%)	7 10,0%(2%)	8 11,4%(2%)
level 3	31 20,4%(17%)	64 42,1%(32%)	38 25,0%(33%)	19 12,5%(18%)
level 4	2 1,2%(0%)	36 22,5%(16%)	68 42,5%(37%)	54 33,8%(48%)
level 5	0 0,0%(0%)	0 0,0%(0%)	1 8,3%(17%)	11 91,7%(83%)

Tab 20 Beziehung zwischen Mikrostadium und Tumordicke in mm

In Klammern stehen zum Vergleich die Angaben von H e r m a n e k , Erlangen (62) für ein Krankengut von 276 Patienten

Die größte Tumordicke für level 5 beträgt 14,0 mm, die geringste 2,64 mm. Die größte Dicke für level 4 beträgt 12,0 mm, die geringste 0,51 mm. Level 3 hat 12,8 mm als größte und 0,26 mm als geringste Tumordicke. Bei level 2 schließlich betrug die geringste Dicke 0,13 mm, die höchste bemerkenswerterweise 10,7 mm.

Bei exophytischen polyploiden Tumoren ist eine große Tumordicke bei niedrigem Mikrostadium zu beobachten. Unter den 394 Melanomen, bei denen sowohl level als auch die Tumordicke vorlagen, waren 8 mit level 2 über 3,0 mm zu verzeichnen, deren rezidivfreies Intervall und postoperative Überlebenszeit in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

Nr.	Geschl.	Hist. Typ	TU-Dicke	rezidivfreies Intervall	postoperative Überlebenszeit
1	♂	NM	10,7	1 Jahr, 2 Monate	3 J.,7 1/2 Mon.
2	♂	SSM	8,6	4 Monate	1 J.,5 1/2 Mon.
3	♂	SSM	7,1	9 Monate, 3 Wochen	1 J., 7 Monate
4	♀	NM	7,0	6 Monate	2 J.,2 3/4 Mon.
5	♀	NM	4,6	verloren. 1 Jahr postop.rez.frei	
6	♀	NM	3,9	nach 4 Jahren rezidivfrei	
7	♂	SSM	3,3	verloren. 2 Jahre postop. rezidivfrei	
8	♀	NM	3,3	verloren. 2 Monate postop. rezidivfrei	

Tab. 21 8 Patienten mit einer Tumordicke über 3,0 mm bei einem Invasionslevel 2

Im histologischen Mikrostadium 2 maßen die Tumoren in einem hohen Prozentsatz nicht mehr als 0,76 mm. Ebenso eindeutig ist das Invasionsverhalten im Mikrostadium 5. Hier war die überwältigende Mehrzahl der Tumoren (91,7%) über 3 mm dick.

B r e s l o w (14) stellte fest, daß Tumordicke und level of invasion im level 2 und 5 relativ kongruent sind, nicht aber im Mikrostadium 3 und 4. Für level 3 und 4 besteht eine große Variation in der Tumordicke.

H a n s e n und Mc. C a r t e n (51) und W a n e b o (150) et al. bestätigen dies und auch im Tübinger Krankengut ist dieses Verhalten eindeutig festzustellen.
Große Unterschiede in den Überlebensraten für Tumoren unterschiedlicher Dicke, aber ein und desselben level zeigten B r e s l o w (14), H a n s e n u. Mc. C a r t e n (51). Laut B r i e l e et al. (17) sollte die Benutzung beider Methoden der Tiefenmessung (Tumordicke und level) der einer einzelnen vorgezogen werden. B r e s l o w (14) führt als Argument für die Tiefenmessung in mm an, daß ein ernstes Problem, die Clark'schen level of invasion zu benutzen, in der Schwierigkeit besteht, einen fortgeschrittenen level 2 und einen level 3 voneinander zu unterscheiden. Hier ist der Unterschied subjektiv, während das Ausmessen der Tumordicke in mm objektiv und nachvollziehbar ist.

9. Anamnestische Angaben

9.1 Art der vom Patienten beobachteten Hautveränderungen

Für die klinische Diagnose gelten einige anamnestische Angaben (Kriterien) als Hinweis auf eine maligne Entartung.
Dazu gehören:

- Wachstum eines präexistenten oder de novo entstehenden Pigmentmals (Zunahme an Fläche und /oder Erhabenheit)
- Farbänderung in vorbestehendem Pigmentmal (Dunklerwerden oder Aufhellung)
- örtlicher Juckreiz
- Bluten und/oder Nässen
- Ulceration/Ersosion
- Schmerzen/Brennen
- Satellitenherde
- in-transit-Metastasen
- regionale Lymphknotenschwellung
- Entzündung

Tab. 22 Kriterien für eine mögliche maligne Entartung

Nach H e i t e (60) sind subjektive Beschwerden (Juckreiz, Bluten, Schmerz, Fremdkörpergefühl), meist unbedeutend, jedoch keineswegs selten und für die erfahrenen Kliniker ein wichtiger Hinweis auf Malignität.
Die folgende Tabelle gibt die dem Patienten prätherapeutisch auffallenden Hautveränderungen für das Tübinger Krankengut an:

Symptom	Zahl aller auswertbaren Fälle	[%]
Wachstum (ohne Angabe ob de novo oder auf bekanntem NZN)	52	13,6 %
Wachstum (eines bekannten Naevus/ Muttermals):	150	39,4 %
Wachstum (de novo = auf unveränderter Haut)	102	26,8 %
	304	79,8 %
Dunklerwerden: 59 = 15,5% / Aufhellung: 5 = 1,3% } Farbverä	64	16,8 %
Juckreiz:	97	25,5 %
Bluten/Nässen:	158	41,5 %
Schmerzen/Brennen:	17	4,5 %
Entzündung:	8	2,1 %
Satellitenherde:	3	0,8 %
reg. LK-Schwellung (als einziges Symptom)	2	0,5 %
"nichts bemerkt"	31	8,1 %
davon: vom Arzt zufällig entdeckt:	23	6,0 %
Rest: kosmet. aufgefallen oder von Bezugsperson entdeckt		

Tab. 23 Vom Patienten festgestellte Veränderungen

Nicht auswertbar waren 71 Fälle, in denen Angaben über festgestellte Symptome fehlten. 100 % werden überschritten, da von vielen Patienten mehrere Symptome gleichzeitig angegeben wurden.

Welche Symptome im einzelnen den Patienten veranlassten, einen Arzt aufzusuchen, konnte leider nicht mehr ermittelt werden. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die vom Arzt in seiner Anamnese erfragten und in den Krankenunterlagen dokumentierten Symptome. Bei 15,7% aller Patienten, von auswärts zur Nachexcision oder Nachbehandlung in die Tübinger Hautklinik überwiesen, fehlte die Dokumentation der prätherapeutischen Symptome. Retrospektiv kann auch über die erste, dem Patienten auffallende Veränderung keine Aussage gemacht werden.

Auffallend bei der Auswertung der anamnestischen Angaben der Patienten des Tübinger Krankengutes ist das mit fast 80% sehr häufig bemerkte Wachstum eines Pigmentflecks und das ebenfalls häufige Bluten/Nässen mit 41,5%. Es folgen in der Häufigkeit abnehmend, Juckreiz mit25,5% und Farbveränderung mit 16.8%. Selten wurden Schmerzen/Brennen (4,5%), Entzündung (2,1%), bemerkte Satellitenherde (0,8%) und alleinige Lymphknotenschwellung (0,5%) angegeben. Bei 23 Patienten (6%) wurde das Melanom durch Zufall von Ärzten entdeckt, u.a. bei einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, bei einer zahnärztlichen Behandlung oder im Krankenhaus, wo der Patient wegen eines anderen Leidens operiert werden sollte. Die meisten der 23 Tumoren wurden jedoch von niedergelassenen Dermatologen und Allgemeinärzten zufällig bei der Behandlung einer anderen Krankheit entdeckt. In 2,1% der Fälle, bei denen der Patient keinerlei Symptome bemerkte, war der Tumor nur kosmetisch aufgefallen, oder von einer Bezugsperson zufällig entdeckt worden. Nach einer Auswertung des Krankengutes der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der DFG gingen rund 7% der Patienten nicht wegen des malignen Melanoms zum Arzt, sondern wegen einer anderen Krankheit, wobei das maligne Melanom als Nebenbefund diagnostiziert wurde. (H e i t e (54) , R i e b e l i n g - S c h i n d h e l m (118)). Entscheidende Verbesserungen in der Frühdiagnose des malignen Melanoms können nur durch eine umfassende Laienaufklärung über Pigmentmäler und deren Bedeutung erreicht werden.

Im Tübinger Krankengut gaben 67,3% der Patienten (206 von 306 auswertbaren Fällen) eine Veränderung eines ihnen bekannten Pigmentflecks oder Muttermals an .
Zum Vergleich: Im Krankengut der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der DFG suchten 66,7% der Patienten den Arzt auf, weil sie das Wachstum eines ihnen bekannten Pigmentmals beobachteten (60). M ü l l e r (108) gibt in einer Untersuchung des Krankengutes der Hautklinik Augsburg 70% an.
Bei den restlichen 32,7% des Tübinger Krankengutes war nach Angaben der Patienten ein neuer Pigmentfleck auf gesunder Haut gewachsen.

9.2 Entwicklungszeit

Unter Entwicklungszeit des Melanoms versteht man die vom Patienten angegebene Zeitspanne zwischen dem Beginn der Hautveränderung (vom Patienten selbst, einem Angehörigen oder Arzt festgestellt) und der Erstbehandlung (in dieser Untersuchung Operation des Primärtumors).

Nicht in jedem Fall konnte der Patient eindeutig berichten, wann erstmalig ein dunkler Pigmentherd aufgetreten ist oder ein schon vorher vorhandener Pigmentherd eine Veränderung zeigte. Krankheitsfälle, bei denen die Angaben unsicher waren oder fehlten, mußten gestrichen werden. Es konnten daher nur 299 Fälle ausgewertet werden.

Tabelle 24 und Abbildung 22 geben Auskunft darüber, wieviel Zeit laut Anamnese die Patienten des vorliegenden Krankengutes (n=299) verstreichen ließen, bis sie sich in Behandlung begaben, d.h. bis der Tumor excidiert wurde.

Entwicklungszeit n = 299	♂	in %	♀	in %	♂+♀	in %
0 - 1 Monat	13	12,6 %	15	7,7 %	28	9,4 %
1 - 3 Monate	24	23,3 %	27	13,8 %	51	17,1 %
3 - 6 Monate	20	19,4 %	48	24,5 %	68	22,7 %
6 - 12 Monate	18	17,5 %	53	27,0 %	71	23,7 %
1 - 2 Jahre	14	13,6 %	26	13,3 %	40	13,4 %
2 - 4 Jahre	6	5,8 %	19	9,7 %	25	8,4 %
4 - 6 Jahre	5	4,9 %	7	3,6 %	12	4,0 %
> 6 Jahre	3	2,9 %	1	0,5 %	4	1,3 %

Tab. 24 Vom Patienten beobachtete Entwicklungszeit des Melanoms

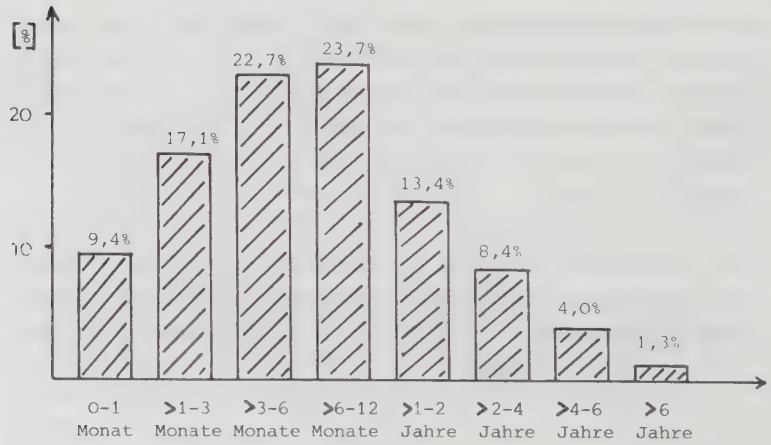


Abb. 22 Prozentuale Angabe der vom Patienten beobachteten Entwicklungszeit bis zur Excision des Primärtumors

Innerhalb der ersten drei Monate kamen 26,5% aller Patienten zum Arzt, weitere 22,7 % bis zum 6. Monat und weitere 23,7% bis zum 12. Monat. Bis zum Ende des 12. Monats nach Bemerken der ersten Symptome erschienen also zusammen 72,8% der Patienten beim Arzt.
Im Vergleich dazu nennt M ü l l e r (108) einen Prozentsatz von 76,3%, E b e r t (36) 78%, H a u n (52) 66%. Nach einer Entwicklungszeit von 1-2 Jahren erschienen weitere 13,4%, 2 bis 4 Jahre nach Entdecken der ersten Symptome weitere 8,4%. Nur ein geringer Teil der Patienten ließen eine Zeit von über 4 Jahren verstreichen, (5,3%), bis sie endlich einen Arzt aufsuchten.

9.3 Trauma

Unter den 452 Patienten des Tübinger Krankengutes gaben 85 Patienten = 18,8% ein Trauma des Pigmentmals an. Wenn man berücksichtigt, daß ein großer Teil der Patienten erst zur Nachbehandlung in die Universitäts-Hautklinik kam und eine Anamnese in diesen Fällen nicht immer vollständig vorlag, dürfte der Prozentsatz noch höher liegen. Dabei kann natürlich nachträglich nicht differenziert werden, ob ein schon vorhandenes Melanom oder ein noch gutartiges Pigmentmal verletzt wurden. Nach V e r o n e s i geben 25 bis 75% der Melanompatienten anamnestisch rasch fortschreitende Veränderungen eines seit Jahren bestehenden Naevus an. (146). Es muß aber wohl davon ausgegangen werden, daß bei einem Teil der Patienten ein vorher nicht bestehendes Melanom traumatisiert wurde und das Trauma nachträglich fälschlicherweise als Ursache der Melanomentwicklung angesehen wurde. Die Traumatisierung erfolgte bei den Patienten des Tübinger Krankengutes z. T. ungewollt (Scheuern der Kleidung, Anstoßen) oder absichtlich durch Abkratzen, Abreissen des Tumors, Aufkratzen oder versuchter Selbst"behandlung": Ausdrücken, Abbinden, Abbrennen.

Nicht mitgezählt in dieser Aufstellung der Traumatisationen sind Irritationen durch unsachgemäße ärztliche Behandlung und Anbehandlung.

9.4 Vorbehandlung

Probeexcision:	20
Excision mit $\leq$ 2 cm Sicherheitsabstand:	77
davon: nicht im Gesunden excidiert: (nicht aufgeführt sind Excisionen mit über 2 cm Sicherheitsabstand)	24
Entnahme mit scharfem Löffel:	4
Elektrokoagulation:	1
Elektrokaust. und kaltkaust. Entfernung:	7
Entnahme mit elektrischer Schlinge:	2
Antibiotische/antimykot./antientzündliche Therapie:	12
Verätzung:	2
4 x scharfer Löffel und mehrmalige keratolytische Behandlung mit Salicylpflastern:	1
Vorbestrahlung:	5

Tab. 25 Vorbehandlung nach Angaben im Tübinger Krankengut

In der eigenen Untersuchung wurden bei den 285 Patienten, deren primäre Excision auswärts erfolgte, in 20 Fällen eine Probeentnahme des Melanoms durchgeführt. Bei weiteren 94 Patienten wurde der Tumor mit einem Abstand von $<$ 2 cm entfernt (chirurg./elektrisch/Verätzung).
Eine Nachexcision mit ausreichendem Sicherheitsabstand erfolgte in 20 Fällen bis 1 Woche nach der Primärexcision, in 53 Fällen bis 4 Wochen danach und in 8 Fällen noch später. Bei 13 Patienten wurde aus verschiedenen Gründen nicht nachexcidiert (ungünstiger Sitz des Primärtumors, Gefährdung

wichtiger Nerven, sehr geringe Eindringtiefe, ablehnende Haltung des Patienten, etc.). Nimmt man die Gruppe der auswärts mit < 2 cm Sicherheitsabstand excidierten Tumoren, so erfolgte hier in 24 Fällen die Excision histologisch nicht im Gesunden (nicht gerechnet die Probeexcisionen, die ja den Tumor in jedem Fall verletzen), das entspricht 24/94 = 25,5 %.

9.5. Familienanamnese und Eigenanamnese

Bei 182 von 452 Patienten = 40,3 % lag über Malignome in der Familie keine Angabe vor. Von den restlichen 270 Patienten gaben 76 =28% an, daß in ihrer Verwandtschaft bösartige Erkrankungen auftraten, in weiteren 5 Fällen = 1,9% waren sogar Melanome in der Verwandtschaft bekannt.
Bei insgesamt 20 Patienten war das maligne Melanom die zweite bösartige Erkrankung. Bei 8 dieser 2o Patienten waren hier Malignome in der Verwandtschaft bekannt.

D. Prognose

Eine besondere Eigenschaft des malignen Melanoms ist die große Anzahl der die Prognose relevant beeinflussenden Faktoren. (H e i t e (60)). Zur wissenschaftlichen Erkennung des Einflusses prognostischer Faktoren, auch einer Therapie, ist der Vergleich entweder homogener oder strukturgleicher Krankheitskollektive ausreichender Größe notwendig.

Unter Führung von H e i t e hat die "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der DFG für die praktische Melanomforschung eine Datenbank errichtet und ist in der Lage, strukturgleiche Patientengruppen ausreichender Größe miteinander zu vergleichen. Es konnten so verschiedene prognostische Faktoren in ihrem Einfluß auf die Prognose studiert werden. Die Arbeitsgemeinschaft kann aus ihrer großen Datenbank einem vorgegebenen Patienten Merkmalsdoppelgänger (Symptomzwillinge), zuordnen, die hinsichtlich wesentlicher Einflußfaktoren (Stadium, Geschlecht, Lebensalter, Lokalisation des Melanoms, Melanomgröße, Melanomtyp und Eindringtiefe) übereinstimmen. Ziel ist die Erleichterung der Erkennung therapeutisch wirksamer Faktoren. Für ähnliche Untersuchungen ist das Krankengut der Universitäts-Hautklinik Tübingen jedoch viel zu klein.

Die Prognose der Patienten, die am malignen Melanom erkrankt sind, hängt von vielen Faktoren ab:

Bisher erkannte prognostische Faktoren: vgl. dazu T r i t s c h (141), K o p f et al. (81) und B r e s l o w (15).

- klinisches Stadium
- Melanomtyp
- levels of invasion,
  vertikale Tumordicke in mm,
  Größe (Durchmesser, Volumen)
- bestimmte histologische Charakteristika
- Mitoserate
- klinische Aspekte: Erosion/Ulzeration, Amelanosis, regressive (narbig atrophische) Anteile

- Immunstatus des Patienten
- Alter und Geschlecht
- Endokrine Einflüsse
- Lokalisation des Primärtumors
- Art und Ausdehnung der chirurgischen Therapie
- Anwendung anderer Therapiearten
  (Immuntherapie, Chemotherapie)

Die Rangordnung der Einflußfaktoren differiert von Autor zu Autor etwas. Allgemein gilt wie für die meisten Malignome: je früher der Tumor erkannt und behandelt wird, desto besser ist die Prognose. Die Früherkennung spielt also eine bedeutende Rolle in der Prognose des malignen Melanoms. Im einzelnen wird noch auf einige der prognostischen Faktoren näher eingegangen werden.

Das vorliegende Krankengut der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe der "informativen Patienten". Sie umfaßt 110 Patienten, die mindestens 5 Jahre nachbeobachtet werden konnten.

2. Gruppe der "uninformativen Patienten". Hier konnte der klinische Verlauf nicht ausreichend beobachtet werden.
   Dazu gehören:
   - "Verschollene Patienten", das sind Patienten, die verzogen, bzw. nicht mehr auffindbar sind oder über die auch nach intensiver Nachforschung keine Nachricht zu erhalten war.
   - Patienten, die nicht am Melanom verstorben sind
   - Verstorbene Patienten, deren Todesursache unbekannt ist.

Durch Weglassen der Patienten, die nicht am Melanom verstorben sind oder deren Todesursache nicht bekannt ist, wird sichergestellt, daß diese Todesfälle nicht als Therapiemißerfolge gewertet werden und so die Statistik der Melanomabsterberate verfälschen.

Eine Übersicht über das Krankengut gibt Tab. 26:

Geschl.	Informative Pat. lebend	✝ an allg. Generalis.	Uninformative Patienten unbek.Schicksal "verschollen"	✝ nicht am Melanom	Todesursache unbek.
♂	24	11	5	3	3
♀	56	19	5	3	0
Σ	80	30	10	6	3
	110 erfasste Patienten		19 nicht erfasste Patienten		
	85,3 %		14,7 %		

Tab. 26 5-Jahre-Nachbeobachtungsergebnis über das Schicksal von 129 Patienten des Tübinger Krankengutes

Ausgewertet wurde ein Kollektiv von 110 informativen Melanompatienten, deren 5- jährige Nachbeobachtungszeit abgeschlossen war. 19 uninformative Patienten (14,7 %) konnten nicht erfaßt werden, da über 10 von ihnen keine Nachricht zu erhalten war, bei 3 Patienten, die verstorben waren, die Todesursache unbekannt war und 6 Patienten nicht am Melanom verstorben waren.
Nicht verwertet wurden auch sämtliche unter 5 Jahren nachbeobachteten Patienten.
H e i t e (56) gibt die Häufigkeit der nach 5 Jahren uninformativ gewordenen Krankheitsfälle ("lost cases") für ein untersuchtes Krankengut von 1214 Patienten mit 12,8 % an. In Tübingen waren 14,7% der Fälle nach 5 Jahren uninformativ.

Trägt man in einem Koordinatensystem auf der Abszissenachse die Nachbeobachtungszeit und auf der Ordinatenachse
a) den Anteil der jeweils noch lebenden Patienten oder
b) den Anteil der rezidivfreien Patienten
ein, so erhält man eine
a) Absterbekurve bzw. Überlebenskurve als ihr Kompliment oder
b) eine Erscheinungsfreiheitskurve, die die Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen beschreibt.

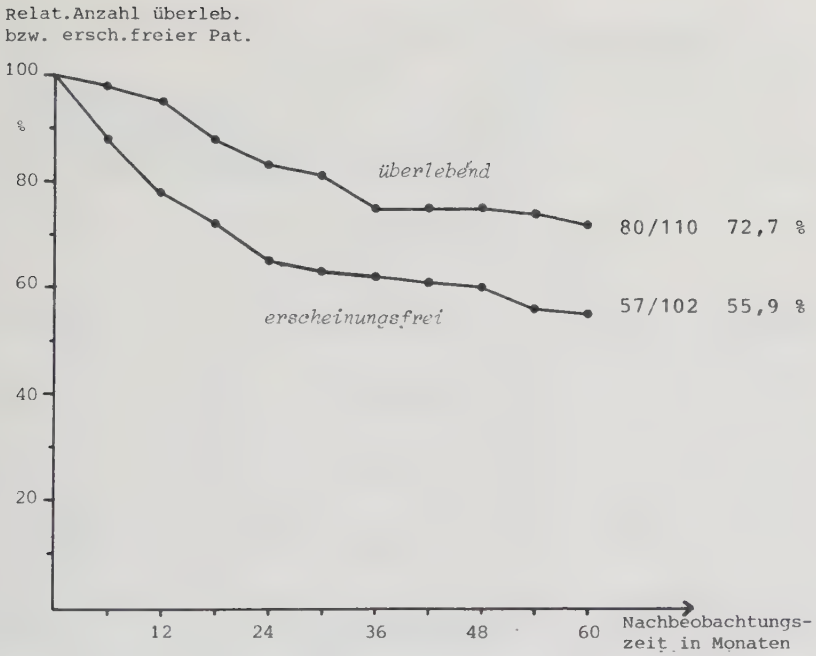


Abb. 23 Globale korrigierte 5-Jahres-Überlebens- und Erscheinungsfreiheitskurve

Korrigiert heißt: nach Ausschluß von "verlorenen Patienten", nicht am Melanom Verstorbenen und aus unbekannter Ursache verstorbenen Patienten. Die Prozentzahlen der Überlebenden, sowie die Absolutzahlen der nach 5 Jahren noch lebenden Patienten und der Kollektivgröße stehen am Kurvenende.

Tab. 27 Vergleich der Überlebensraten des Tübinger Krankengutes mit Angaben in der Literatur

Autor	Globale 5-Jahres-Überlebensrate
Weidner, 1981 (153)	66,8 %
Davis, 1976 (31)	81,6 %
Clark et al. (24)	41 %
Tübingen	72,7 %

1. Prognose, abhängig vom Geschlecht

Intervalle	Lebend am Intervallende			Am Melanom verstorben im Intervall			bis Interv.ende		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1. (0 - 1/2 J.)	34	74	108 (98,2 %)	1	1	2	1	1	2 (1,8 %)
2. (1/2 - 1 J.)	33	72	105 (95,5 %)	1	2	3	2	3	5 (4,5 %)
3. (1 - 1 1/2 J.)	30	67	97 (88,2 %)	3	5	8	5	8	13 (11,8 %)
4. (1 1/2 - 2 J.)	29	63	92 (83,6 %)	1	4	5	6	12	18 (16,4 %)
5. (2 - 2 1/2 J.)	29	61	90 (81,8 %)	0	2	2	6	14	20 (18,2 %)
6. (2 1/2 - 3 J.)	26	57	83 (75,3 %)	3	4	7	9	18	27 (24,5 %)
7. (3 - 3 1/2 J.)	26	57	83 (75,3 %)	0	0	0	9	18	27 (24,5 %)
8. (3 1/2 - 4 J.)	26	57	83 (75,3 %)	0	0	0	9	18	27 (24,5 %)
9. (4 - 4 1/2 J.)	25	57	82 (74,5 %)	1	0	1	10	18	28 (25,5 %)
10. (4 1/2 - 5 J.)	24	56	80 (72,7 %)	1	1	2	11	19	30 (27,3 %)

Tab. 28 Nachbeobachtungsergebnisse bezüglich der Information "lebend - tot" nach 1/2 - 5 Jahren bei 11o "informativen" Patienten" (35 Männer und 75 Frauen), getrennt nach dem Geschlecht; alle klin. Stadien

Intervalle	Rezidivfrei am Intervallende			Rezidiv/Metastasen im Intervall			bis Interv.ende		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1. (0 - 1/2 J.)	30	60	90 (88,2 %)	4	8	12	4	8	12 (11,8 %)
2. (1/2 - 1 J.)	26	54	80 (78,4 %)	4	6	10	8	14	22 (21,6 %)
3. (1 - 1 1/2 J.)	23	51	74 (72,5 %)	3	3	6	11	17	28 (27,5 %)
4. (1 1/2 - 2 J.)	21	46	67 (65,7 %)	2	5	7	13	22	35 (34,3 %)
5. (2 - 2 1/2 J.)	21	44	65 (63,7 %)	0	2	2	13	24	37 (36,3 %)
6. (2 1/2 - 3 J.)	20	44	64 (62,7 %)	1	0	1	14	24	38 (37,3 %)
7. (3 - 3 1/2 J.)	19	44	63 (61,8 %)	1	0	1	15	24	39 (38,2 %)
8. (3 1/2 - 4 J.)	18	44	62 (60,8 %)	1	0	1	16	24	40 (39,2 %)
9. (4 - 4 1/2 J.)	15	43	58 (56,9 %)	3	1	4	19	25	44 (43,1 %)
10. (4 1/2 - 5 J.)	15	42	57 (55,9 %)	0	1	1	19	26	45 (44,1 %)

Tab. 29 Nachbeobachtungsergebnisse bezüglich der Information "erscheinungsfrei - Rezidiv/Metastasen" nach 1/2 - 5 Jahren bei 102 "informativen Patienten" (34 Männer und 68 Frauen), getrennt nach dem Geschlecht, alle klin. Stadien

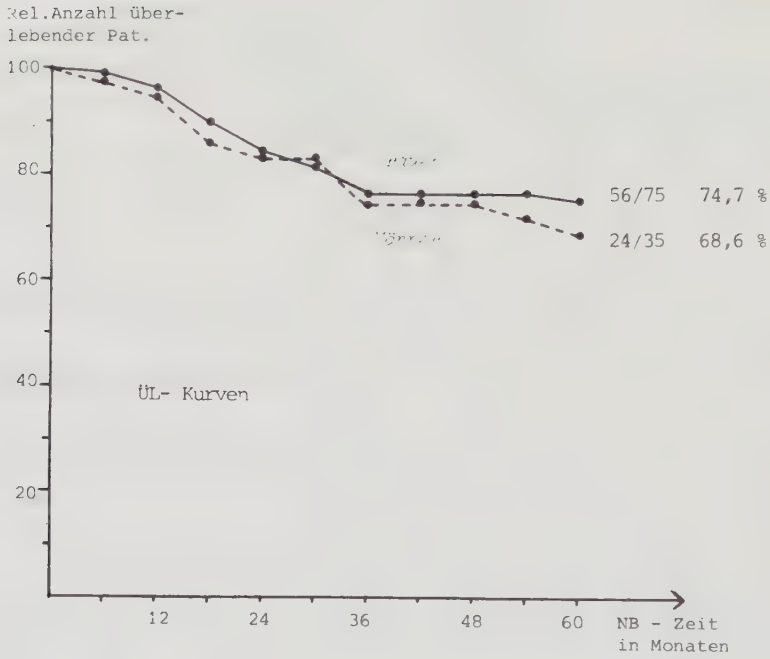


Abb. 24 Korrigierte 5-Jahres-Überlebenskurven, getrennt nach den Geschlechtern, alle Stadien

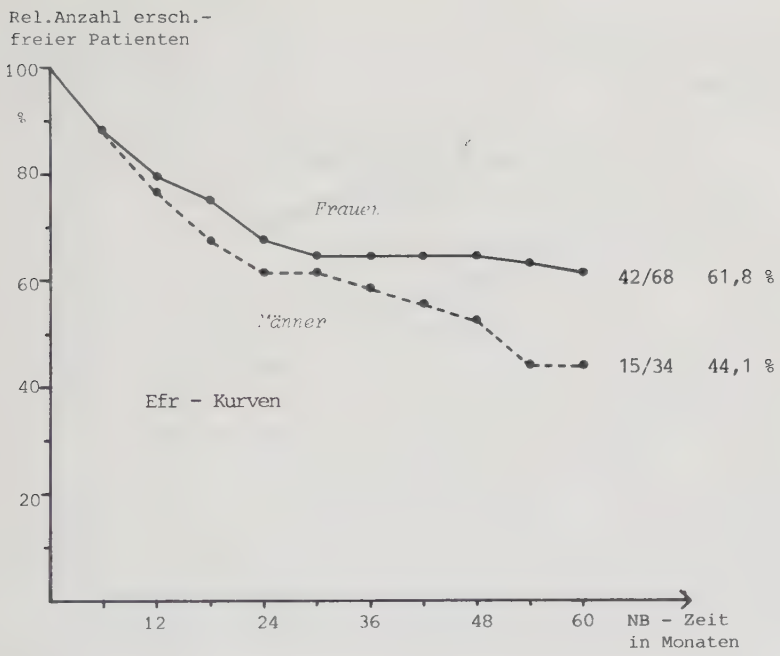


Abb. 25 Korrigierte 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven, getrennt nach den Geschlechtern, alle Stadien

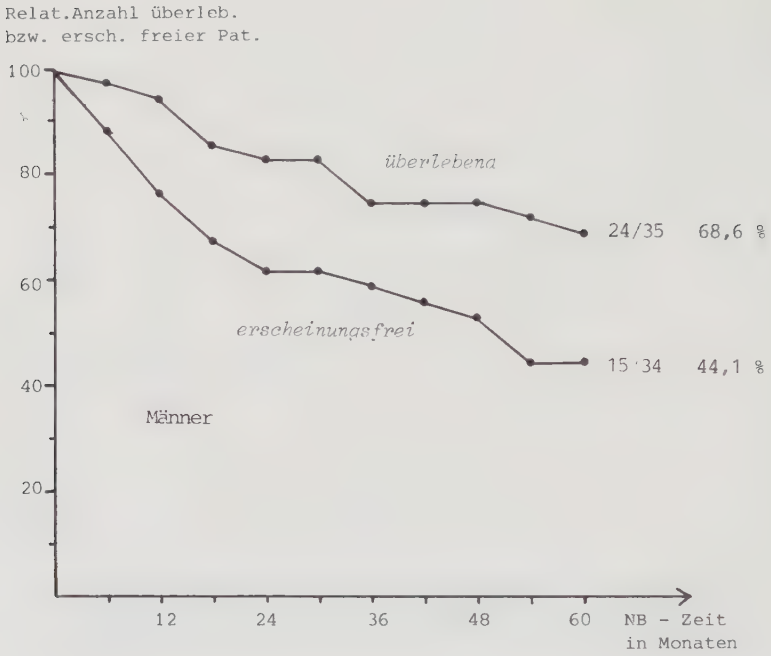


Abb. 26 Vergleich der 5-Jahres-Überlebenskurve mit der 5-Jahres-Rezidivierungs/Metastasierungskurve bei den Männern

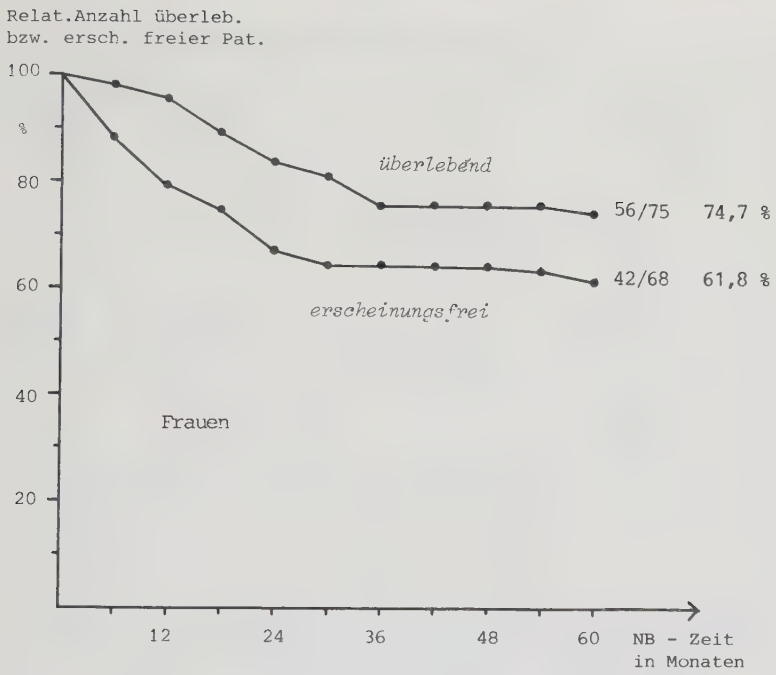


Abb. 27 Vergleich der 5-Jahres-Überlebenskurve mit der 5-Jahres-Rezidivierungs/Metastasierungskurve bei den Frauen

Der Vergleich der Erscheinungsfreiheitskurven und Überlebenskurven, getrennt nach den Geschlechtern, ergibt für das Tübinger Krankengut, daß eine "Stabilisierung",d.h. ein Einschwenken der Kurven in die Asymptote, bei den Männern bis zum 5. Jahr nach der Operation des Primärtumors noch nicht eingetreten ist, während sie bei den Frauen bereits nach 36 Monaten oder 3 Jahren zu beobachten ist. Hier sei jedoch auf die geringen Fallzahlen des eigenen Krankengutes hingewiesen.
Nach Untersuchungen von H e i t e (60) in der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der DFG, die sich auf weit größere Fallzahlen stützen, zeigt die Absterbekurve erst nach 8-jähriger Nachbeobachtung eine Stabilisierungstendenz, die Erscheinungsfreiheitskurve schon 2 Jahre eher, nämlich nach etwa 6 Jahren.
Wie im Krankengut der Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom, finden sich auch im Tübinger Krankengut zwischen dem 1. und 5. Nachbeobachtungsjahr etwa 15-25% von Melanomkranken, die zwar noch leben, aber bereits Metastasen haben. Diese Tatsache widerlegt nach H e i t e (57) die verbreitete Ansicht, das Melanom sei mit seinen foudroyanten Verläufen der bösartigste Tumor. Vielmehr seien protrahierte Verlaufsfälle über mehrere Jahre mit Spättodesfällen über das 5. Jahr hinaus häufig.

	McLeod et al. 1971 (103)	Jones et al. 1968 (75)	Davis et al. 1976 (31)	Heite (59)	Tübingen
♂	55,0 %	25 %	73,6 %	55,9 %	68,6 %
♀	80,7 %	41 %	87,7 %	73,8 %	74,7 %

Tab. 30 5-Jahres-Überlebensraten des Tübinger Krankengutes im Vergleich zu Angaben in der Literatur, nach Geschlechtern getrennt

Der Einfluß des Geschlechts auf die Prognose läßt sich an den unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten für Männer und Frauen bei den Angaben in der Literatur ablesen. Frauen haben durchwegs die bessere Prognose.
Die Differenz der ÜL-Raten fällt für das Tübinger Krankengut mit 6,1 % recht gering aus.

2. Prognose, abhängig vom klinischen Stadium

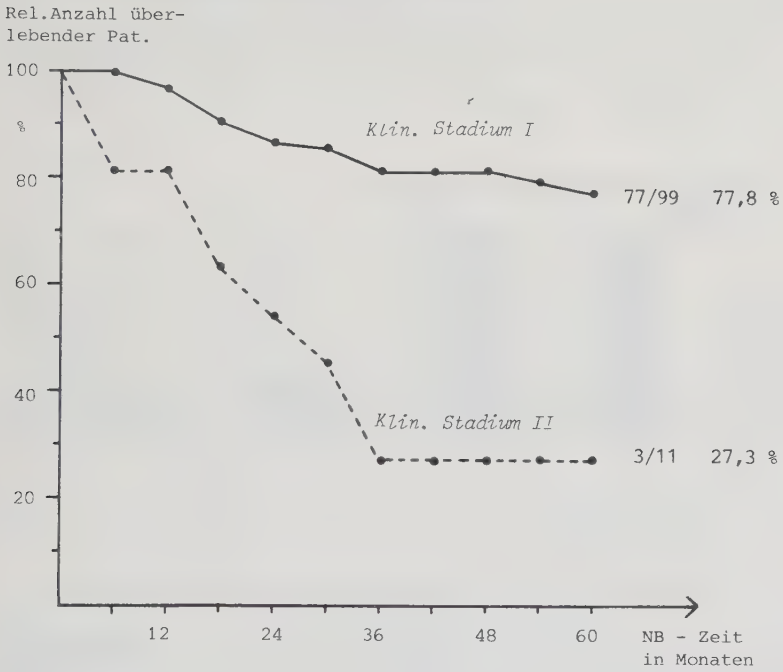


Abb. 28 Korrigierte 5-Jahres-Überlebenskurven für die klinischen Stadien I und II

Wegen der geringen Fallzahl der Gruppe mit klin. Stadium II konnten keine nach Geschlecht getrennte Kurven aufgezeichnet werden. Eindeutig zu erkennen ist die dramatisch verschlechterte Prognose für Patienten im klinischen Stadium II.

Bei den nun folgenden Untersuchungen sind, um die Homogenität des Krankengutes zu verbessern, Patienten im klinischen Stadium II (n=11) nicht mitberücksichtigt. Melanome im klinischen Stadium III der Fernmetastasierung lagen ohnehin nicht vor.
Mc Near und Das Gupta (104) berichten über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 71 % für Patienten im klinischen Stadium I (n=359), während im klinischen Stadium II nur 19 % fünf Jahre überlebten (n=295).

Nach B o d e n h a m (8) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Stadium-I-Patienten 74 %, für Stadium-II-Patienten nur 21 %. Am besten stimmen die Ergebnisse von T o n a k et al. (138) (5-Jahres-ÜL-Rate von 77 % im Stadium I und 28 % im Stadium II) mit den Tübinger Resultaten überein.

3. Prognose, abhängig von der Tumordicke

n = 85	T u m o r d i c k e i n m m							
	< 0,76 mm		0,76-1,50 mm		> 1,50-3,00 mm		> 3,00 mm	
♂	2/2	100,0 %	4/5	80,0 %	9/12	75,0 %	6/10	60,0 %
♀	5/5	100,0 %	16/16	100,0 %	19/22	86,4 %	8/13	61,5 %
zus.	7/7	100,0 %	20/21	95,2 %	28/34	82,4 %	14/23	60,9 %

Tab. 31 5-Jahres-Überlebensrate, abhängig von der Tumordicke (nur Stadium I)

n = 86	T u m o r d i c k e i n m m							
	< 0,76 mm		0,76-1,50 mm		> 1,50-3,00 mm		> 3,00 mm	
♂	2/2	100,0 %	3/5	60,0 %	5/12	41,7 %	4/11	36,4 %
♀	4/5	80,0 %	13/15	86,7 %	15/23	65,2 %	6/13	46,2 %
zus.	6/7	85,7 %	16/20	80,0 %	20/35	57,1 %	10/24	41,7 %

Tab. 32 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsrate, abhängig von der Tumordicke (nur Stadium I)

Obwohl das vorliegende Zahlenmaterial recht klein ist und bezüglich der Prognose hier nur ein Trend aufgezeigt werden kann, läßt sich aus den Tabellen 31 und 32 deutlich ablesen, daß umsomehr Patienten 5 Jahre überlebten bzw. rezidivfrei blieben, je geringer die Tumordicke war.

Sowohl bei der Analyse der Prognose, abhängig von den verschiedenen Tumordicken, als auch bei der Analyse der Prognose, abhängig von anderen Faktoren, wurde bewußt auf eine weitere Homogenisierung der Gruppen verzichtet, da sonst viel zu kleine Fallzahlen für die einzelnen vergleichbaren Kollektive entstanden wären.

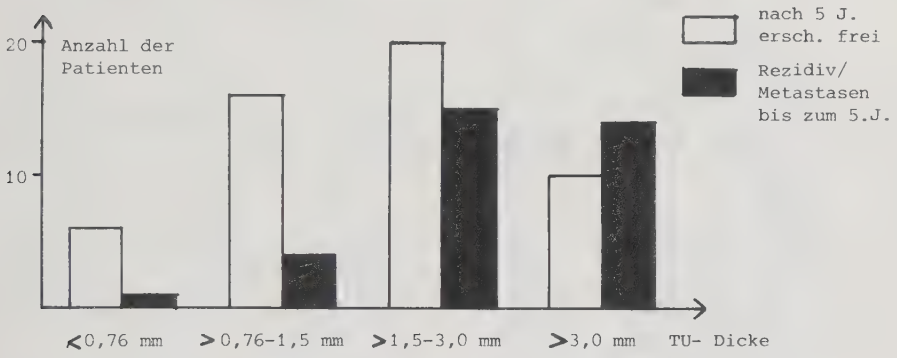


Abb. 29 Graph. Darstellung der Patienten, die, abhängig von der Tumordicke, nach 5 Jahren entweder erscheinungsfrei waren oder bereits Rezidive/Metastasen hatten

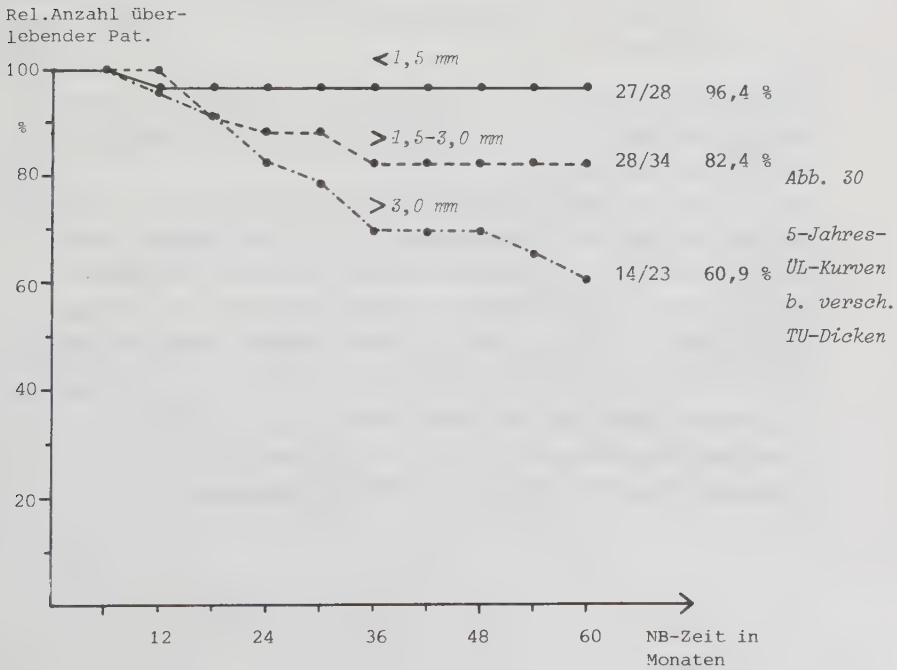


Abb. 30 5-Jahres-ÜL-Kurven b. versch. TU-Dicken

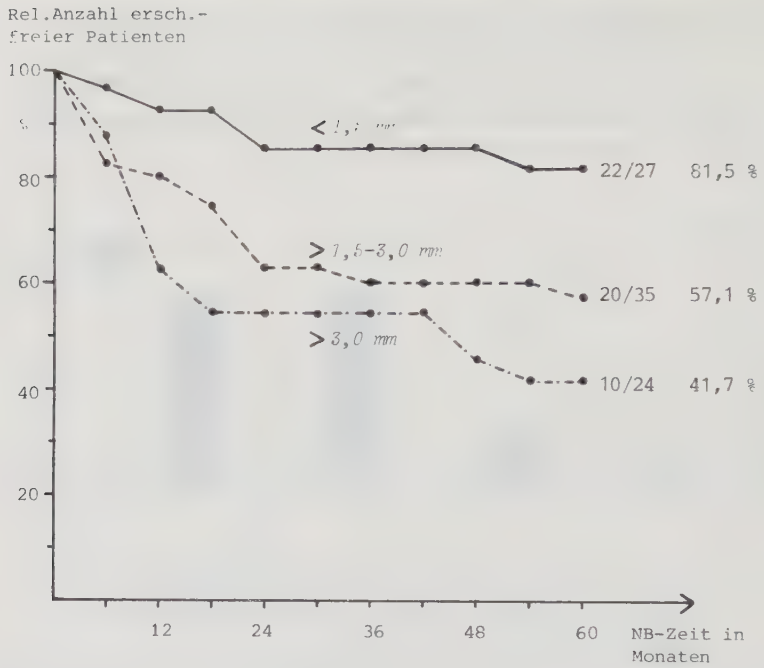


Abb. 31 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei verschiedenen Tumordicken

Bei beiden Geschlechtern ist mit zunehmender vertikaler Tumordicke ein Absinken sowohl der Überlebensrate, als auch der Erscheinungsfreiheitsrate feststellbar.
Die beste Prognose haben Patienten mit einer Tumordicke unter 1,5 mm. Die Prognose sinkt bei einer Dicke von 1,5 - 3,0 mm deutlich ab. Bemerkenswert ist, daß sich die 5-Jahres-Überlebensraten bei Männern und Frauen mit einer Tumordicke von über 3,0 mm kaum noch voneinander unterscheiden. (♂60,0 %,♀61,5 %), jedoch nochmals erheblich unter denen von Tumoren zwischen 1,5 mm und 3,0 mm liegen.

Es folgt eine Übersicht über einige Angaben in der Literatur nach einer Zusammenstellung von K o p f, B a r t und R o d r i g u e z - S a i n s (81) im Vergleich zu den Tübinger Ergebnissen.

Autor	Anzahl der Patienten	Sitz des TU	Tumordicke in mm	5-Jahres-Efr-Rate
Breslow, 1970	98	Ganzer Körper	0,00 - 0,75	100,0 %
			0,76 - 1,50	74,0 %
			1,51 - 2,25	79,0 %
			2,26 - 3,00	44,0 %
			> 3,00	22,0 %
Breslow, 1975	138	Ganzer Körper	0,00 - 0,75	100,0 %
			0,76 - 1,50	70,0 %
			> 1,50	44,0 %
Tübingen	86	Ganzer Körper	0,00 - 0,75	85,7 %
			0,76 - 1,50	80,0 %
			1,51 - 3,00	57,1 %
			> 3,00	41,7 %
				5-Jahres-ÜL-Rate
Hansen und Mc Carten, 1974	154	Ganzer Körper	0,00 - 1,50	100,0 %
			1,51 - 3,00	80,0 %
			> 3,00	45,0 %
Wanebo et al. 1975	151	Extremitäten	0,0 - 0,5	100,0 %
			0,6 - 1,0	100,0 %
			1,1 - 1,5	89,0 %
			1,6 - 2,0	87,0 %
			2,1 - 3,0	58,0 %
			> 3,0	55,0 %
Hermanek	220	Ganzer Körper	≤ 0,75	100,0 %
			0,76 - 1,50	97,0 %
			1,51 - 3,00	72,0 %
			> 3,00	58,0 %

Tübingen	86	Ganzer Körper	< 0,76	100,0 %
			0,76 - 1,50	92,2 %
			1,51 - 3,00	82,4 %
			> 3,00	60,9 %

4. Prognose, abhängig von der histol. Eindringtiefe

n = 95	Histologische Eindringtiefe level 2	level 3	level 4	level 5
♂	-	8/11 72,7 %	15/20 75,0 %	-
♀	(3/7)	18/22 81,8 %	31/33 94,0 %	(1/2)
zus.	(3/7)	26/33 78,8 %	46/53 86,8 %	(1/2)

Tab. 33 5-Jahres-Überlebensraten, abhängig vom "level of invasion", (nur Stadium I)

n = 99	Histologische Eindringtiefe level 2	level 3	level 4	level 5
♂	-	7/11 63,6 %	9/22 40,9 %	-
♀	(2/7)	16/23 69,6 %	23/34 67,6 %	(1/2)
zus.	(2/7)	23/34 67,6 %	32/56 57,1 %	(1/2)

Tab. 34 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig vom "level of invasion", (nur Stadium I)

Überraschenderweise decken sich die Ergebnisse bei der Prognose, abhängig vom Mikrostadium (level) weder mit den Angaben in der Literatur, noch mit den in 3. festgestellten Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig von der Eindringtiefe in mm. Dabei muß jedoch nochmals betont werden, daß für die einzelnen Kollektive nur ein sehr geringes Zahlenmaterial vorliegt.

Zu erwarten wäre gewesen eine mit zunehmendem level abnehmende Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsrate. Nur beim Vergleich der Erscheinungsfreiheitsraten von level 3 und level 4 konnte eine um 10,5 % schlechtere Prognose für das Mikrostadium 4 festgestellt werden.

Betrachtet man jedoch die Überlebensraten, so findet man im untersuchten Krankengut eine bessere Prognose bei einer größeren histologischen Eindringtiefe. Für das vorliegende Krankengut erlaubt die Bestimmung des level demnach also keine Aussage für die Prognose. Dagegen ist die Tumordicke in mm ein ausgezeichneter prognostischer Faktor, wie sich aus den Ergebnissen des vorigen Kapitels ablesen läßt.
Obwohl den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen wegen des geringen Zahlenmaterials und der relativen Inhomogenität des Krankengutes (keine weitere Aufgliederung in hist. Typ, Alter etc. möglich) höchstens ein Trendwert zugebilligt werden kann, sollten sie doch als Hinweis dafür verstanden werden, der Tumordicke weit größere Aufmerksamkeit zu widmen als der Einstufung in histologische Mikrostadien.

Auch B r e s l o w (15) stellt fest, daß die "level of invasion" keine so gute Aussage bezüglich der Metastasierungsrate erlauben wie die Tumordicken in mm, weil innerhalb jeden levels die Tumordicke erheblich variieren kann.
M c G o v e r n (100) und E l i a s et al. (40) fanden keine unterschiedliche 10-Jahres-Überlebensrate für level 3 und 4. Nach B r e s l o w (15) ist die Differenzierung zwischen level 3 und 4 abhängig vom Erkennen der Grenzlinie, die das stratum papillare vom stratum reticulare trennt, und die an einigen Körperstellen äußerst schwierig oder gar unmöglich zu erkennen ist.

Ein weiteres Problem, die Clark´schen level of invasion zu benützen, sieht B r e s l o w (14) in der Schwierigkeit, zwischen einem fortgeschrittenen level 2 und einem level 3 zu unterscheiden.

Dies ist mit ein Grund dafür, daß Breslow mit der Messung der Tumordicke als erster den Versuch machte, ein objektives Maß für die Prognose zu finden. Nach ihm fanden auch andere Autoren heraus, daß die Tumordicke in mm erheblich besser mit der Sterberate korreliert als die histologische Eindringtiefe (W a n e b o et al. (149)).

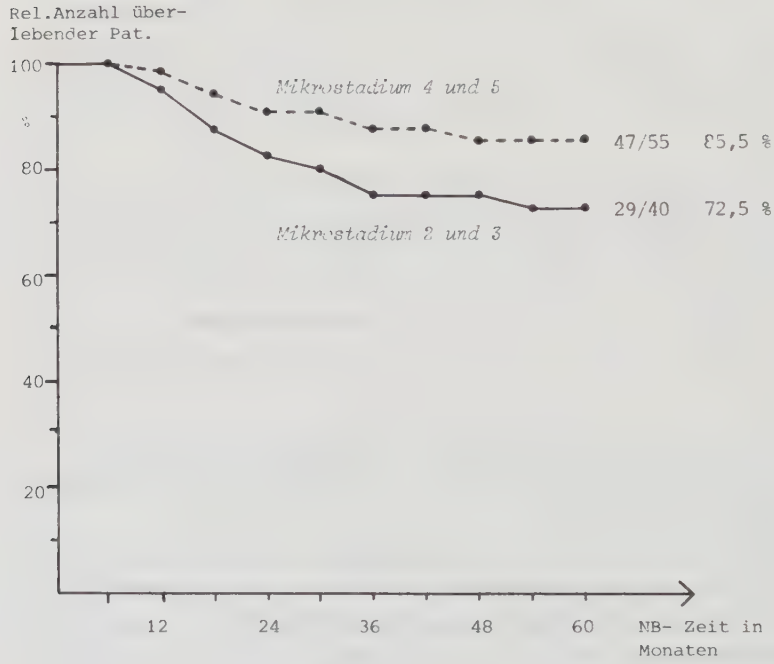


Abb. 32 5-Jahres-Überlebenskurven bei verschiedenen Mikrostadien ("levels of invasion")

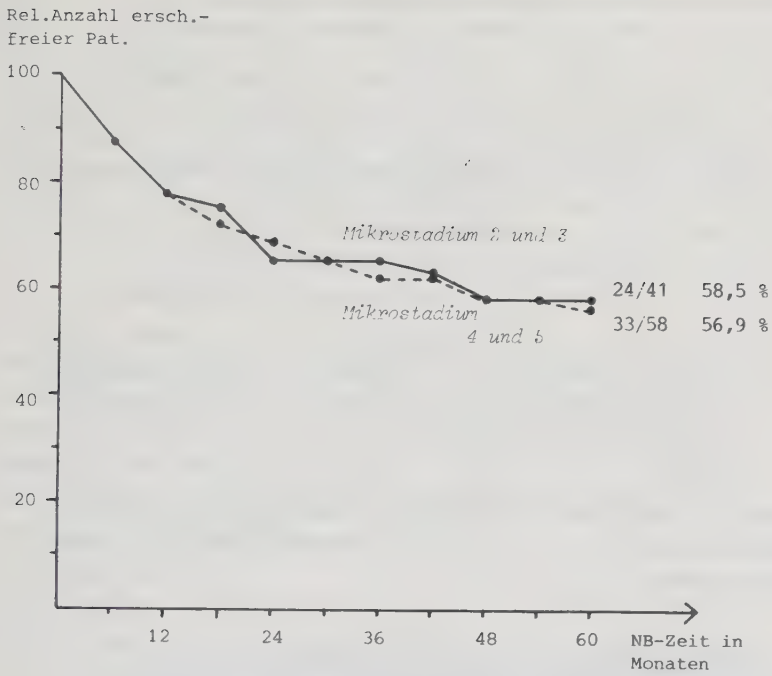


Abb. 33 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei verschiedenen Mikrostadien ("levels of invasion")

Tabelle 35 gibt die 5-Jahres-Überlebensraten bei verschiedenen "levels of invasion"an (Literaturübersicht):

Autor	level	5-Jahres-ÜL-Rate
Donellan, 1972	2	94,0 %
(Kopf und Hals)	3	76,0 %
(34)	4	69,0 %
	5	57,0 %
Clark, 1969	2	91,7 %
(24)	3	64,8 %
	4	53,9 %
	5	48,0 %
Tonak et al.	2 und 3 $<$0,75 mm	100,0 %
(138)	3 $>$0,75 mm	75,0 %
	4	66,0 %
	5	36,0 %

[mm] Tumordicke	level 2		level 3		level 4		level 5	
	Efr	Rez/ Met.	Efr	Rez/ Met.	Efr	Rez/ Met.	Efr	Rez/ Met.
< 0,76	2	0	4	0	0	1	-	-
0,76-1,50	0	1	7	3	9	0	-	-
1,51-3,00	0	1	9	4	11	10	-	-
> 3,00	0	1	1	4	9	8	0	1

Tab. 36 Angaben über Erscheinungsfreiheit bzw. das Auftreten von Rezidiven/Metastasen bei Patienten des Tübinger Krankengutes mit 5 Jahren Nachbeobachtung, aufgegliedert nach "level of invasion" und Tumordicke in mm

Tabelle 36 zeigt, daß im vorliegenden Krankengut bei Melanomen mit einem Mikrostadium 2 oder 3 und einer Tumordicke unter 0,76 mm kein Rezidiv auftrat.

5. Prognose, abhängig vom histologischen Typ

n = 91	Histologischer Typ					
	LMM		SSM		NM	
♂	5/6	83,3 %	11/13	84,6 %	5/10	50,0 %
♀	16/16	100,0 %	17/17	100,0 %	19/29	65,5 %
zus.	21/22	95,5 %	28/30	93,3 %	24/39	61,5 %

Tab. 37 5-Jahres-Überlebensraten, abhängig vom histologischen Typ (nur Stadium I)

Von den drei histologischen Typen ist beim Lentigo-maligna-Melanom die beste Prognose zu verzeichnen, was sich sowohl in der 5-Jahres-Überlebensrate als auch in der 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsrate zeigt. Die Prognose des oberflächlich spreitenden Melanoms ist nur etwas schlechter.

n = 95	Histologischer Typ					
	LMM		SSM		NM	
♂	4/6	66,7 %	8/13	61,5 %	3/12	25,0 %
♀	14/17	82,4 %	13/17	76,5 %	15/30	50,0 %
zus.	18/23	78,3 %	21/30	70,0 %	18/42	42,9 %

Tab. 38 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig vom histologischen Typ (nur Stadium I)

Die schlechteste Prognose hat jedoch mit Abstand das noduläre Melanom. Frauen haben bei allen histologischen Typen durchwegs eine bessere Prognose. Hervorzuheben ist noch, daß im vorliegenden Krankengut nur Frauen mit einem nodulären Melanom fünf Jahre z.T. nicht überlebten. Dagegen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate beim SSM und LMM für das weibliche Geschlecht 100 %.

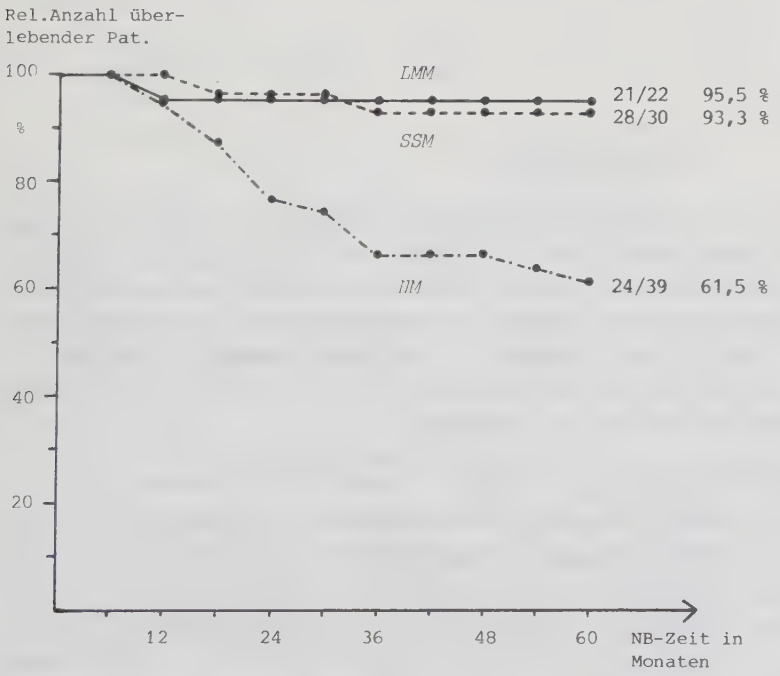


Abb. 34 5-Jahres-Überlebenskurven bei verschiedenen histologischen Typen

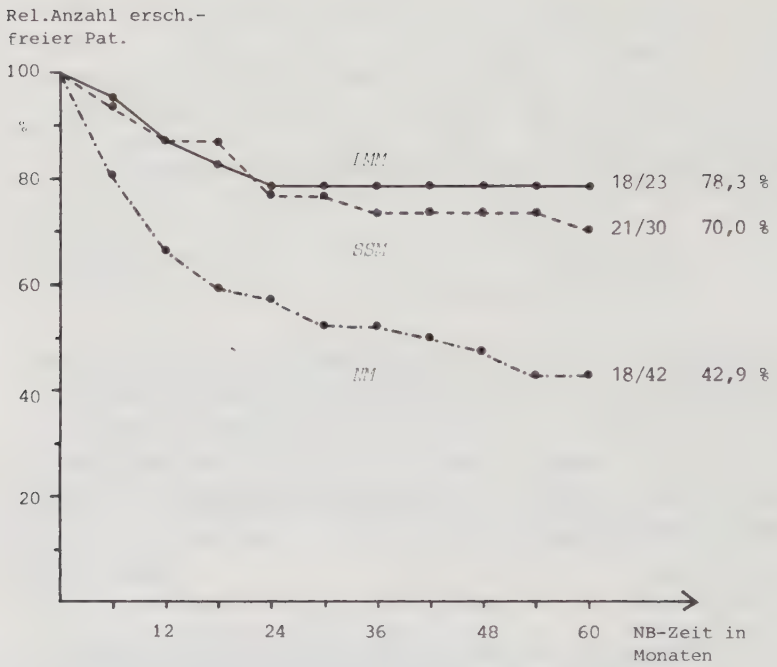


Abb. 35 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei verschiedenen histologischen Typen

Die für die einzelnen Melanomtypen unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten werden hauptsächlich bestimmt von der verschiedenartigen vertikalen Proliferationstendenz. Bei den malignen Melanomen auf einer Lentigo maligna und bei oberflächlich spreitenden Melanomen besteht im Gegensatz zum nodulären Melanom eine geringere vertikale aggressive Wachstumstendenz in der Haut (T r i t s c h (141)). Siehe dazu auch die Abb. 17 und 21.

Melanom-Typ	Clark et al. (24), 1969	Sober (130)	Hermanek et al. (64)	Tübingen
LMM	89,7 %	85 %	83 %	95,5 %
SSM	68,5 %	65 %	66 %	93,3 %
NM	43,9 %	40 %	51 %	61,5 %

Tab. 39 5-Jahres-Überlebensraten bei versch. Melanomtypen nach Angaben in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen

Nach Hermanek (62) ist der Melanomtyp innerhalb gleichweit fortgeschrittener Tumoren ohne wesentlichen Einfluß auf die Prognose. Nach Clark et al. (24) haben die aus einer Präkanzerose hervorgehenden malignen Melanome eine bessere Prognose als die spontan auftretenden nodulären Melanome. Ähnliche Ergebnisse verzeichnen auch Sober (130) und Hermanek (64).

6. Prognose, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors

n = 99	Sitz des Primärtumors					
	Kopf/Hals		Stamm/Abdomen		Extremitäten	
♂	7/8	87,5 %	7/13	53,8 %	9/11	81,8 %
♀	13/15	86,7 %	11/21	52,4 %	30/31	96,8 %
zus.	20/23	87,0 %	18/34	52,9 %	39/42	92,9 %

Tab. 40 5-Jahres-Überlebensraten, abhängig vom Sitz des Primärtumors (nur Stadium I)

n = 103	Sitz des Primärtumors					
	Kopf/Hals		Stamm/Abdomen		Extremitäten	
♂	6/9	66,7 %	4/13	30,8 %	5/12	41,7 %
♀	9/15	60,0 %	10/22	45,5 %	24/32	75,0 %
zus.	15/24	62,5 %	14/35	40,0 %	29/44	65,9 %

Tab. 41 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig vom Sitz des Primärtumors (nur Stadium I)

Die beste Prognose ist im untersuchten Krankengut für Melanome mit Sitz des Primärtumors an den Extremitäten zu verzeichnen (92,9 % 5-Jahres-ÜL-Rate, 65,9 % 5-Jahres-Efr-Rate), gefolgt von den an Kopf und Hals lokalisierten Melanomen. Die mit Abstand schlechteste Prognose haben Tumoren mit Sitz am Stamm (5-Jahres-ÜL-Rate von 52,9 %, 5-Jahres-Efr-Rate von 40,0 %).

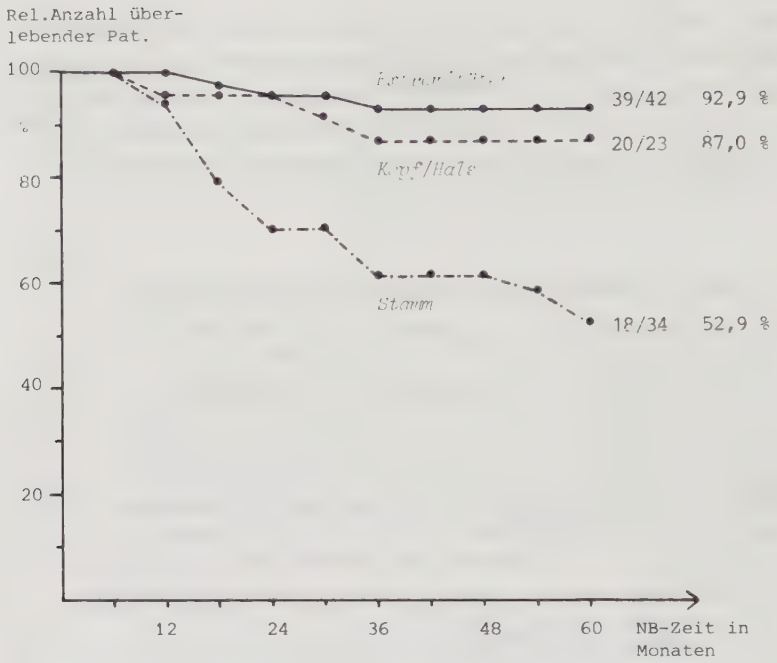


Abb. 36 5-Jahres-Überlebenskurven bei verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors

Nach Berichten von F r a n k l i n et al. (43), H a n s e n und M c C a r t e n (51), S i n h a et al. (129) und D a v i s et al. (31) haben maligne Melanome der Extremitäten die beste und maligne Melanome am Stamm die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate. D a v i s und Mitarbeiter (31) geben in ihrer Arbeit, die sich auf Daten von über 1000 Patienten stützt, die in Queensland/Australien behandelt wurden, die höchste 5-Jahres-Überlebensrate für Melanome der oberen Extremitäten an (89 %), gefolgt von Melanomen der unteren Extremitäten mit 86 % und denen, die an Kopf oder Hals/Nacken lokalisiert sind (79 %). Die schlechtesten 5-Jahres-Überlebensraten hatten Tumoren am Stamm (73 %).

Geschwülste mit anatomisch gut bestimmbaren regionalen Lymphknotengruppen weisen eine eindeutig bessere Prognose auf als solche in Hautgebieten mit verzweigtem Lymphabfluß (T r i t s c h (141)).

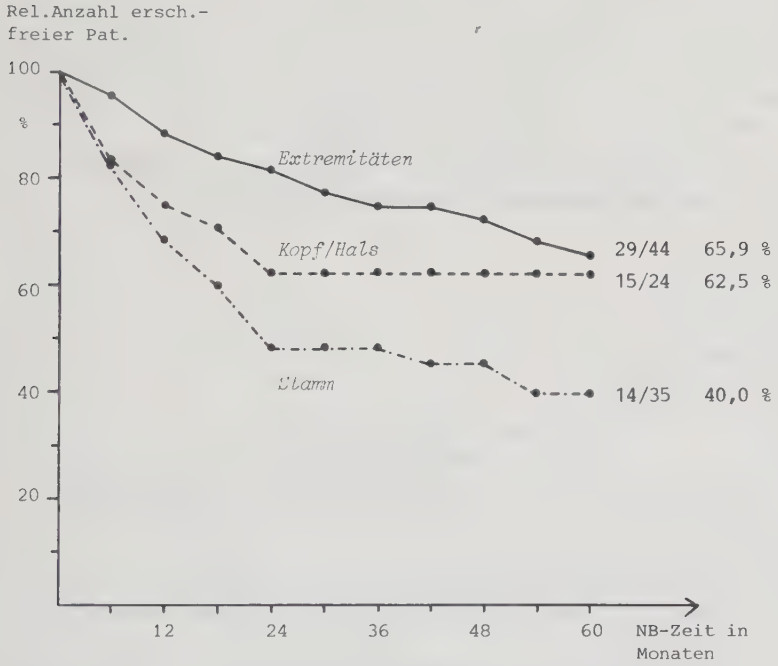


Abb. 37 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors

7. Prognose, abhängig vom Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn

n = 99	Alter bei Behandlungsbeginn ≤40 J.		> 40 J.	
♂	8/12	66,7 %	15/20	75,0 %
♀	24/28	85,7 %	29/39	74,4 %
zus.	32/40	80,0 %	44/59	74,6 %

Tab. 42 5-Jahres-Überlebensraten, abhängig vom Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn (nur Stadium I)

n = 103	Alter bei Behandlungsbeginn ≤40 J.		> 40 J.	
♂	6/12	50,0 %	9/22	40,9 %
♀	19/28	67,9 %	23/41	61,0 %
zus.	25/40	62,5 %	34/63	54,0 %

Tab. 43 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig vom Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn (nur Stadium I)

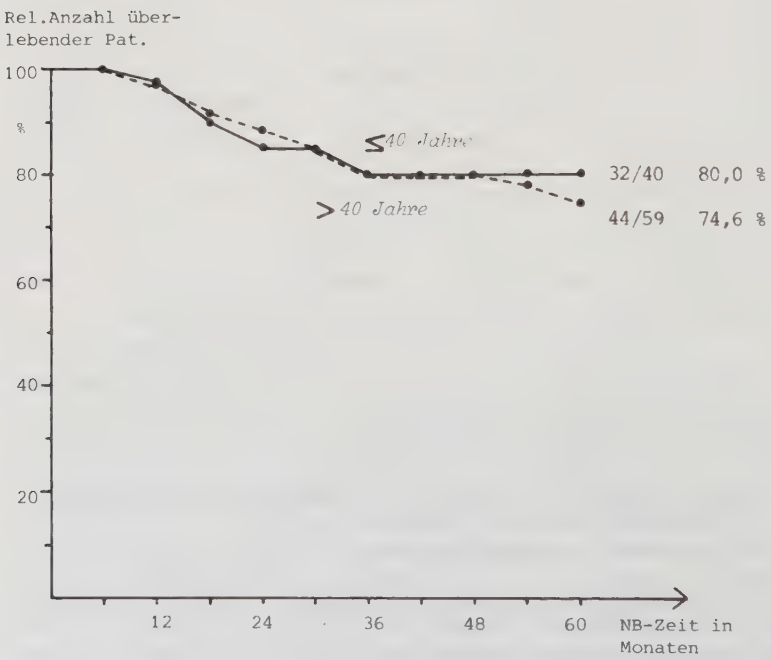


Abb. 38 5-Jahres-Überlebenskurven bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn ≤40 Jahre oder >40 Jahre alt waren

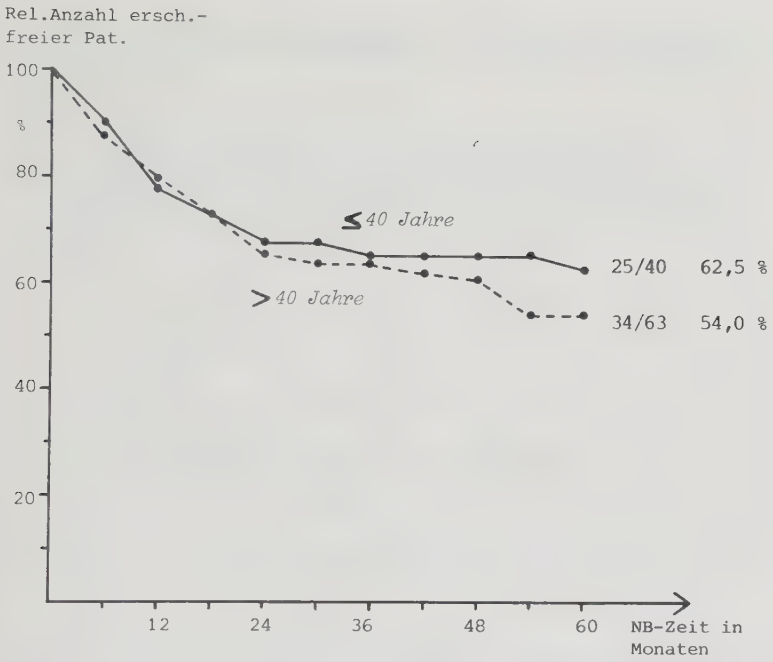


Abb. 39 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn ≤40 Jahre oder >40 Jahre alt waren

Hinsichtlich der Prognose schnitten Melanome bei über 40-jährigen Patienten etwas schlechter ab als in der Altersklasse ≤ 40 Jahren (5-Jahres-ÜL-Rate bei >40-jähr. Pat. 74,6 %, bei ≤ 40-jähr. Pat. 80,0 %). Dem Lebensalter bei Krankheitsbeginn wird für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs des Melanoms allgemein nur ein geringer Rang beigemessen (T r i t s c h (141)).

Angaben über den Zusammenhang zwischen Alter und Prognose sind recht widersprüchlich. Nach H e i t e (58) haben maligne Melanome älterer Menschen eine schlechtere Prognose, in einer Untersuchung von S a u t e r - S e r v a i s (120) schnitten allerdings die höheren Altersklassen bezüglich der Prognose unerwartet günstiger ab als die jüngeren.

Die eigenen Ergebnisse deuten auf einen nur geringen Einfluß des Alters bei Behandlungsbeginn auf die Prognose hin.

8. Prognose, abhängig vom Sicherheitsabstand bei der Excision des Primärtumors

Wegen der geringen Anzahl der verwertbaren Fälle mit 5 Jahren Nachbeobachtung wurden hier nur die 3-Jahres-Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten und -kurven bestimmt. Dadurch standen für die miteinander verglichenen Kollektive mehr Patienten zur Verfügung.

n = 84	Sicherheitsabstand bei der Operation des Primär-TU					
	≤ 2 cm		> 2 - 5 cm		primär 5 cm	
♂	10/12	83,3 %	3/5	60,0 %	10/12	83,3 %
♀	28/33	84,8 %	7/10	70,0 %	11/12	91,7 %
zus.	38/45	84,4 %	10/15	75,0 %	21/24	87,5 %

Tab. 44 3-Jahres-Überlebensraten, abhängig vom Sicherheitsabstand bei der Excision des Primärtumors (nur Stadium I)

n = 87	Sicherheitsabstand bei der Operation des Primär-TU					
	≤ 2 cm		> 2 - 5 cm		primär 5 cm	
♂	7/13	53,8 %	2/5	40,0 %	9/12	75,0 %
♀	24/34	70,6 %	6/11	54,5 %	9/12	75,0 %
zus.	31/47	66,0 %	8/16	50,0 %	18/24	75,0 %

Tab. 45 3-Jahres-Erscheinungsfreiheitsraten, abhängig vom Sicherheitsabstand bei der Excision des Primärtumors (nur Stadium I)

Die höchste 3-Jahres-Überlebensrate, sowie 3-Jahres-Erscheinungsfreiheitsrate zeigen Patienten, bei denen der Primärtumor mit 5 cm Sicherheitsabstand primär excidiert wurde.
Beim untersuchten Krankengut läßt sich nur ein geringer Einfluß des Sicherheitsabstandes bei der Primärexcision auf die Prognose feststellen, was sicher auch damit zusammenhängt, daß bei vielen der auswärts mit unter 5 cm excidierten Melanomen eine Nachexcision erfolgte.

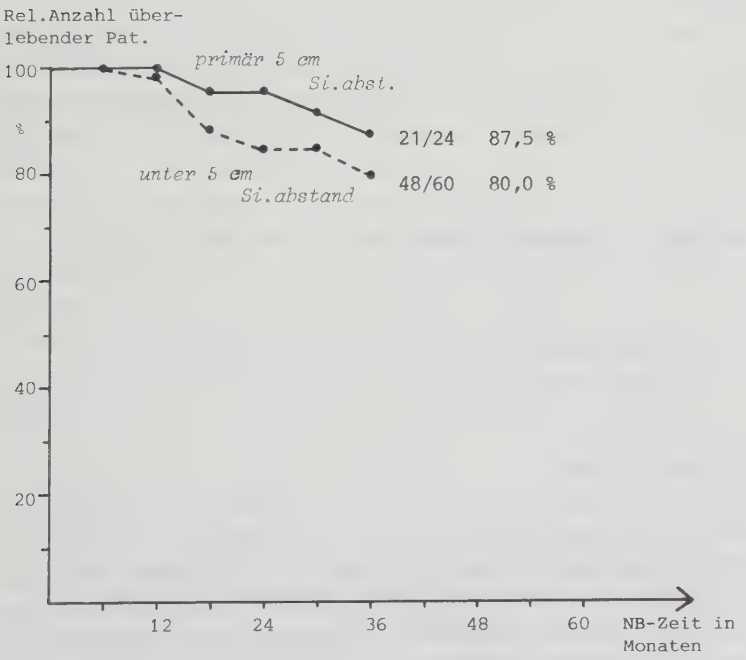


Abb. 40 3-Jahres-Überlebenskurven bei verschiedenem Sicherheitsabstand

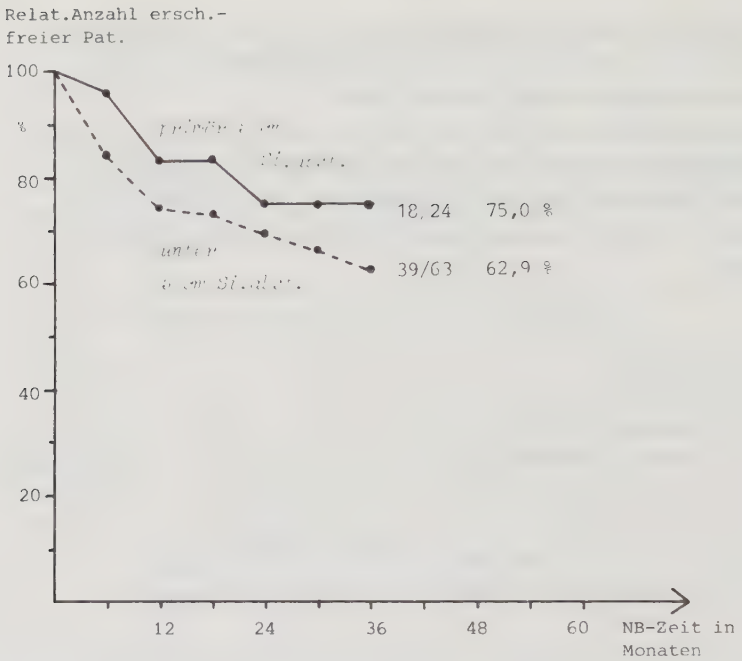


Abb. 41 3-Jahres-Erscheinungsfreiheitskurven bei verschiedenem Sicherheitsabstand

9. Biopsie und Prognose

Die Frage, ob eine mechanische Irritation des Primärtumors von Einfluß auf die Prognose ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. H e i t e (60) hat in einer detaillierten Untersuchung Kollektive, die hinsichtlich Stadium, Geschlecht und Invasionstiefe homogen sind, mit und ohne Irritation gegenübergestellt und die unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensquoten analysiert. Das Ergebnis bestätigt, daß eine Irritation des Primärherdes, besonders auch durch Probeexcision, einen negativen Einfluß auf die Prognose hat. Eine Probeexcision ist kontraindiziert, da hierdurch eine Metastasierung provoziert werden kann. (H e i t e (59)).

T r i t s c h (142) gibt den Rat, Probeexzisionen aus malignen Melanomen wegen der noch ungeklärten Frage nach einer dadurch möglicherweise bedingten Tumorzellverschleppung und Propagierung von Metastasen zu vermeiden.

P e t e r et al. (141) unterscheiden Inzisions- und Exzisionsbiopsien. Ihrer Meinung nach beschleunigen Inzisions- und Knipsbiopsien möglicherweise eine hämatogene Frühmetastasierung. Bei Verdacht auf Malignität sollte eine Exzisionsbiopsie 1,5 - 2,0 cm im Gesunden erfolgen und in der Tiefe ausreichend Subcutangewebe mit erfassen.

B r a u n - F a l c o (11) lehnt eine Inzisionsbiopsie bei Melanomverdacht grundsätzlich ab und empfielt eine sorgfältige, mit einem dreidimensionalen Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm vorzunehmende Exzisionsbiopsie mit sofortiger Gefrierschnitt (Kryostat)- Schnelldiagnose in Vollnarkose oder Leitungsanästhesie, um bei der eventuellen Diagnose "malignes Melanom" den operativen Eingriff unverzüglich (in gleicher Sitzung) erweitern zu können.

E p s t e i n (41) kam 1971 auf der Basis einer retrospektiven Studie an 193 Patienten, bei denen teilweise vor chirurgischer Radikalentfernung der Tumoren eine Biopsie durchgeführt worden war, zu dem Ergebnis, daß die Überlebensrate in der bis zu einer Woche vorher biopsierten Patientengruppe nicht verkürzt war. Auch O t t (112) kam 1973 zu ähnlichen Ergebnissen.

Über keinerlei nachteilige Folgen von Inzisionsbiopsien konnten E v e r a l l und D o w d (42) berichten. Nach V e r o n e s i (146) ist aus den Daten klinischer Versuche der "W.H.O. Melanoma Group" eindeutig ersichtlich, daß die begrenzte Exzision pigmentierter Hautflecken zu bioptischen Zwecken, welche sich bei der nachträglichen histologischen Untersuchung als bösartig erwiesen, die Prognose der Krankheit nicht beeinflußt, wenn die anschließende Exzision weit im Gesunden in den folgenden 4 Wochen erfolgt.

D r z e w i e c k i et al. (35) verglichen eine Gruppe von Patienten, bei denen der Tumor knapp exzidiert und in wenigen Fällen sogar biopsiert wurde, bevor die Radikaloperation erfolgte, mit einer anderen Gruppe von Patienten, die primär radikal operiert wurden. Dabei fanden sie heraus, daß weder eine Exzisionsbiopsie noch eine nicht-radikale Operation die Prognose beeinflussen, sofern die radikale Operation innerhalb von 3 Wochen erfolgt.

10. Der "prognostische Index"

Als wichtigstes Kriterium für die Einschätzung der Überlebenszeit und des Metastasierungsrisikos beim malignen Melanom im klinischen Stadium I ist die vertikale Tumordicke in mm allgemein anerkannt. Daneben wurde von Schmoekel und Braun-Falco (123) 1978 eine weitere Verbesserung der Prognostik angestrebt durch die Bestimmung des sog. "prognostischen Index".
Dieser ergibt sich aus dem Produkt von Tumordicke und Mitoseindex. Der Mitoseindex wurde definiert als die maximale Zahl von Mitosen/mm^2, wobei die Fläche von 1,0 - 1,5 mm^2 untersucht wird.
Für einen Wert unter 1,1 ergab sich in einer Untersuchung von Schmoekel et al. (124) ein sehr geringes Metastasierungsrisiko, dagegen für einen Wert über 13,0 ein sehr hohes. Nach Schmoekel sind es in erster Linie kleinere und mittelgroße maligne Melanome mit hoher Mitosendichte, die aufgrund ihrer hohen Metastasierungsrate die Überlegenheit des prognostischen Index begründen.
Hermanek (62) glaubt, daß der prognostische Index von Schmoekel und Braun-Falco gegenüber der international vereinbarten pT-Klassifikation keine weiteren Vorteile bringt. Je geringer die Mitoseaktivität sei, desto weniger tief haben die Tumoren infiltriert und desto geringer sei ihre Dicke.

E. Therapie

Die Behandlung des malignen Melanoms hat sich in den letzten 20 Jahren in vielen Punkten geändert und hat inzwischen ein ungewöhnliches Ausmaß an Kompliziertheit erreicht. Der Grund dafür, daß sich verschiedene Therapieformen derzeit noch im Prüfstadium befinden, liegt mit an der Seltenheit des Tumors und daran, daß eine optimale Therapie für die Heilung von der Melanom-Erkrankung bisher noch nicht gefunden werden konnte.
Ein exakter Vergleich zweier Therapiemethoden kann nur an ausreichend großen Kollektiven gleicher Struktur (Stadieneinteilung, Lokalisation, Geschlecht, Eindringtiefe) durchgeführt werden (H e i t e (54)). Repräsentative, international vergleichbare Statistiken können nur durch die Zusammenarbeit vieler Kliniken und Melanomzentren aufgestellt werden. Die Errichtung großer Forschungsprojekte, wie der Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom der DFG und des Queensland Melanoma Projekts und weltweiter Studien (EORTC-Programm, Studien der W.H.O.-International Melanoma Group) konnten inzwischen große Fortschritte für die Therapieentwicklung bringen.

Heute hängt die Art der Melanombehandlung grundsätzlich von der histologischen Klassifizierung des Primärtumors, einer möglichst korrekten klinischen Stadieneinteilung und den prognostischen Faktoren ab. (P e t e r et al. (144)).
Wegen der enormen Komplexität ist aber eine optimale, jede Überlebenschance nützende Durchführung nur noch an größeren, darauf spezialisierten Kliniken bzw. onkologischen Zentren möglich.
Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über die wichtigsten, derzeit üblichen oder in Erprobung befindlichen, modernen Therapieverfahren .

1. Chirurgische Therapie

Weltweit weitgehend übereinstimmend steht heute die operativ-chirurgische Behandlung des primären malignen Melanoms an erster Stelle des Therapieplanes.

Empfohlen wird die weite lokale Excision des Primärtumors mit einem tumorfreien Sicherheitsabstand von 5 cm nach allen Seiten in allgemeiner Narkose oder Leitungsanästhesie. (Illig und Aigner (72), Petersen und Bodenham (116), Braun-Falco (12), Bünte (20), Veronesi und Cascinelli (147), Tonak et al. (137)).

Mehrere Autoren befürworten bei nicht sicherer klinischer Diagnose eine zunächst schmale Excision mit anschließender intraoperativer Schnellschnittuntersuchung. Ergibt sich im Schnellschnitt die Diagnose malignes Melanom, wird noch in gleicher Sitzung die Nachexcision mit weitem Sicherheitsabstand angeschlossen. Die Sicherheitsquote für eine exakte Diagnose wird mit 87 - 91% angegeben. (Hermanek und Bünte (63), Little und Davis (90), Braun-Falco und Konz (12)).

Zieht man die kosmetischen Konsequenzen mit in Betracht, stellt sich die Frage, ob eine weite Excision in jedem Fall, auch bei Tumoren mit sehr geringer Eindringtiefe, indiziert ist. In ihrer 1977 publizierten Untersuchung vertraten Breslow und Macht (16) die Ansicht, daß bei Melanomen mit einer Eindringtiefe unter 0,76 mm eine einfache Excision mit geringem Sicherheitsabstand ausreichend ist und keine Prognoseverschlechterung bringt. Veronesi (146) berichtet über das Ergebnis einer Auswertung der Daten der "W.H.O. Internat. Melanoma Group", welches zeigte, daß die Lokalrezidivtendenz nicht abhängig ist vom Excisionsumfang. Ab 1979 werde dazu eine wissenschaftlich kontrollierte Studie der W.H.O durchgefürt werden. Gall und Tonak (44) warnen jedoch vor einer zu knappen Excision.

Die Excision sollte ein möglichst großes Gebiet des subkutanen Fettgewebes und die entsprechende Muskelfaszie miteinschließen. (Veronesi und Cascinelli (146)). Olsen (111) berichtet allerdings über bessere Behandlungsergebnisse, wenn die Muskelfaszie belassen wird.

Verstümmelnde Operationen wie Amputationen ganzer Extremitäten können heute vermieden werden, bei einem Befall der Endglieder der Zehen und Finger ist jedoch, um der Forderung einer Excision ausreichend weit im Gesunden nachzukommen, eine Amputation in Höhe des Grundgelenkes leider nicht zu umgehen. (Gall und Tonak (44)).

Die Defektdeckung erfolgt entweder durch Spalthauttransplantate oder bei Melanomen des Rumpfes noch besser durch Verschiebelappen, da sich hier erfahrungsgemäß Spalthauttransplantate aufgrund der oft erheblichen Tiefe der Hautdefekte und ihrer mangelnden Fixierungsmöglichkeit nicht bewährt haben. (G a l l und T o n a k (44). Zur Defektdeckung im Gesichtsbereich, außer in der Stirn und Schläfenregion, werden regionale Lappenplastiken, wie Rotations- und Transpositionslappen empfohlen, da sie einen spannungsfreien Defektverschluß mit meist ausgezeichneten postoperativen, rekonstruktiv-kosmetischen Ergebnissen gewährleisten.

Eine bisher nicht ganz einheitliche Meinung herrscht über die Notwendigkeit einer prophylaktischen Lymphknotendissektion beim Melanom im klinischen Stadium I, während die Indikation zur therapeutischen Lymphknotendissektion in Fällen, bei denen die Patienten pathologische Lymphknotenvergrößerungen aufweisen, allgemein anerkannt wird.

1.1. Prophylaktische Lymphknotendissektion

Über den Wert einer prophylaktischen regionalen Lymphknotenausräumung wurde in den letzten Jahren viel diskutiert.
Die Metastasierung des malignen Melanoms erfolgt in 85% aller Fälle primär lymphogen. W e i d n e r und H o r n s t e i n (154) fanden in 30% klinisch nicht befallener Lymphknoten Mikrometastasen.
Während die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Melanomen unter 0,76 mm im Mikrostadium 2 und 3 nur ca. 2% beträgt, nehmen die klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen mit steigender Infiltrationstiefe und in den Mikrostadien 3,4 und 5 zu. (T o n a k et al. (138)). G a l l und T o n a k (44) befürworten daher bei high-risk-Melanomen die prophylaktische Dissektion, während sie sie bei sogenannten low-risk-Tumoren (unter 0,76 mm Eindringtiefe, Mikrostadien 2 und 3) nicht für erforderlich halten.
Die Gegner der prophylaktischen Lymphknotenausräumung weisen darauf hin, daß die Mikrometastasen eine geringe biologische Aktivität besäßen, da sie durch körpereigene immunkompetente Mechanismen zerstört würden.

Veronesi (146) berichtet über die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie, die von der W.H.O.-International Melanoma Group durchgeführt wurde und gezeigt hat, daß eine prophylaktische Lymphknotenentfernungkeine bessere Prognose als eine Excision weit im Gesunden ergibt. Auch andere Arbeiten kommen zu ähnlichen Ergebnissen. (Sim et al. (128), Veronesi et al. (145), Bodenham (9), Storck (134)).

1.2. Therapeutische Lymphknotendissektion

Bei Auftreten klinisch verdächtiger Vergrößerungen der Halslymphknoten ist eine radikale Ausräumung der submandibulären, tiefen und oberflächlichen laterocervikalen und supraclavikulären Lymphknoten mitsamt dem musculus sternocleidomastoideus und der Vena jugularis indiziert (radikale neck-dissection). Bei Lokalisation des Primärtumors in der Temporal- und oberen Gesichtsregion wird wegen der häufigen intraparotidalen Metastasen eine oberflächliche Parodidektomie unter Erhaltung des Nervus facialis durchgeführt.
Werden axilläre Metastasen diagnostiziert, so soll eine Blockausräumung der Axilla bis zum musculus subclavicus erfolgen, während bei inguinalen Metastasen eine inguinoiliakale Lymphadenektomie bis zur Gabelung der Arteria iliaca communis durchgeführt wird. (Gall und Tonak (44), Veronesi (146), Peter et al. (114)).

2. Strahlentherapie

Die alleinige curative Röntgentherapie des malignen Melanoms ist heute aus mehreren Gründen zugunsten der chirurgischen Behandlung weitgehend verlassen worden.
Einmal sollen die Melanome nach vorherrschender Ansicht, abgesehen vom Lentigo-maligna Melanom, relativ strahlenresistent oder zumindest unterschiedlich radiologisch ansprechbar sein (Veronesi (146), Illig und Paul (71), Lissner und von Lieven (89), Hellriegel (61)).

Gesichert ist nur die gute Strahlensensibilität der Lentigo-maligna Melanome (I l l i g und P a u l (71), H e i t e (55)).
I l l i g und A i g n e r (72) empfehlen alternativ zur Excision beim LMM, vor allem im Kopfbereich und bei älteren Patienten eine Röntgen-Weichteilstrahlentherapie mit 10 000 bis 12 000 rad. K o p f, B a r t und G l a d s t e i n (80) berichten allerdings über eine nicht akzeptable Rezidiv-Rate bei der Strahlentherapie des LMM.
Zum anderen fehlt bei curativer Röntgentherapie eine exakte histologische Sicherung der Diagnose.
Ein weiterer wichtiger Grund für die Ablehnung der Radiotherapie ist nach Meinung verschiedener Autoren (H o r n s t e i n und R e h r m a n n (69), I l l i g und P a u l (71)) die Gefahr einer strahleninduzierten explosionsartigen Ausbreitung der Tumorzellen. Selbst nach Einzeit-Bestrahlungen von 4000 - 6000 r seien in Einzelfällen massenhafte Aussaaten von Satellitenknötchen innerhalb des Bestrahlungsfeldes beobachtet worden.
Schließlich wird auch über eine schlechtere Überlebenschance radiologisch behandelter Patienten berichtet. H e i t e (55) verglich anhand eines Krankengutes von 385 über 5 Jahre nachbeobachteten Patienten der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der DFG die Überlebensraten von rein chirurgisch behandelten, mit rein radiologisch behandelten Patienten und stellte mit 67,8% Überlebensrate ein besseres Abschneiden der primär chirurgischen Therapie gegenüber der radiologischen Therapie (57,6% Überlebensrate) fest.

2.1. Vorbestrahlung vor Tumorexcision

Eine kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie wird von einigen Autoren befürwortet, nachdem mehrfach über eine höhere Überlebensrate berichtet worden war. Beim Vergleich 1. chirurgische Therapie/ 2. radiologische Therapie/ 3. radiologische, gefolgt von chirurgischer Therapie (Vorbestrahlung)/ 4. chirurgische, gefolgt von radiologischer Therapie (Nachbestrahlung) waren die besten Resultate bei 3. festzustellen. (L i s s n e r und v o n L i e v e n (89), T o n a k et al. (137)).

Empfohlen wird eine einzeitige Vorbestrahlung unmittelbar präoperativ mit anschließender großzügiger chirurgischer Excision des Primärtumors (Hellriegel (61), Tonak et al. (137)).

2.2. Palliative Bestrahlung

Nach Konz (79) sind bei oberflächlichen kutanen und subkutanen Metastasen durch eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen gute Erfolge zu erzielen. Der palliative schmerzlindernde Wert der Radiotherapie bei Fernmetastasen wird von vielen Autoren anerkannt (z.B. Hilaris (67), Veronesi (146)). Weniger gut soll die Ansprechbarkeit von Hirnmetastasen sein. Bei über 50% der bestrahlten Herde tritt nach Hilaris eine subjektive Erleichterung ein. Als Dosis werden im allgemeinen 3000 - 4000 rd empfohlen. (Hellriegel (61), Veronesi (146)). Für Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung, für die eine chirurgische Therapie nicht mehr in Frage kommt, kann eine palliative, hochdosierte Bestrahlung von großem Wert sein (Kopf et al. (81)). Weniger einig ist man sich über den Wert der Bestrahlung der regionalen Lymphknotenstationen bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen.
Konz (79) berichtet, daß mit einer Kobalt-60-Gamma-Bestrahlung bei Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen, die chirurgisch nur palliativ entfernt werden konnten, Remissionen erzielt wurden. Hellriegel (61) empfiehlt eine Strahlentherapie der regionalen Lymphknotenmetastasen mit einer Dosis von 6000 rd, sowie einer Elektronenenergie von 10-15 MeV. Veronesi (146) dagegen bezeichnet die Ergebnisse der Radiotherapie bei den Lymphknotenmetastasen als zweifelhaft.

2.3. Endolymphatische Radionuklidtherapie

Die endolymphatische Metastasentherapie mit Radioisotopen beim malignen Melanom der Extremitäten wurde als zusätzlich mögliche Therapie nach erfolgter primärer Excision des Melanoms entwickelt und von Weissleder und Pfannenstiel (156) in Deutschland eingeführt.

Mit Hilfe der radioaktiven Substanzen ^{131}J- und ^{32}P-Lipiodol wird eine außerordentlich hoch dosierbare prophylaktische Bestrahlung der lymphatischen Mikrometastasen auf endolymphatischem Wege möglich, die auf diese Weise abgefangen werden sollen.

T i l k o r n et al. (136) halten ganz allgemein die prophylaktische Behandlung der Lymphknoten bei high-risk-Melanomen für nötig. Eine chirurgische Ausräumung ist nach ihrer Darstellung der endolymphatischen Radionuklidtherapie in ihrem Ergebnis zwar ebenbürtig, jedoch ist die ELRT erheblich weniger belastend. Im diagnostischen und therapeutischen Effekt hatten die Autoren zwischen der ELRT und der Lymphknotenausräumung keine wesentlichen Unterschiede entdeckt.
Obwohl verschiedene Autoren bereits über ihre Erfahrungen bei der ELRT berichteten, (P e t e r s et al. (115), I l l i g und P a u l (71), T i l k o r n et al. (136), E i d h e r r (38)), scheint sie sich noch nicht allgemein durchgesetzt zu haben.

3. Immuntherapie

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß die Immunabwehr gerade beim malignen Melanom eine bedeutende Rolle spielt. Immunologische Abwehrmechanismen des Organismus gegen den Tumor besitzen einen hohen Einfluß auf die Prognose der Krankheit (K o k o s c h k a (78)).
Mit einer adjuvanten Immuntherapie soll nun versucht werden, nach operativ erreichter klinischer Tumorfreiheit eine allgemeine und bestmögliche Immunstimulation zu erreichen und die Immunantwort des Körpers gegen die Tumorzellen maximal zu steigern (D j a w a r i (33)), beziehungsweise eine Immunregulation einzuleiten, um ein weiteres Tumorwachstum aufzuhalten. Die Forderung reicht dabei von der Verzögerung der Entwicklung von Mikrometastasen bis zur völligen Eliminierung der Tumorzellen und damit Heilung der Krankheit (M a c h e r (93)).
Folgende Punkte müssen dabei nach L e w i s (88) als Grundlage für das Verständnis der Immuntherapie des malignen Melanoms berücksichtigt und beachtet werden:

1. Es gibt mehrere Anhaltspunkte, die für das Vorhandensein von tumorassoziierten und tumorspezifischen Antigenen in und auf den Zellen des malignen Melanoms beim Menschen sprechen (L e w i s (87), N a i r n (110)). Es wurden auch Antikörper gegen tumorassoziierte und tumorspezifische Antigene im Serum von Patienten mit malignen Melanomen festgestellt. Zahlreiche Untersuchungen haben weiterhin gezeigt, daß Lymphozyten von Patienten mit malignem Melanom eine spezifische zytotoxische Aktivität gegen die Melanomzellen aufweisen (Übersicht bei: K o n z (79)).
2. Melanompatienten können zwar im Frühstadium der Erkrankung eine Immunantwort, die gegen die Tumorzellen und Antigene gerichtet ist, aufbauen, jedoch geht sowohl die zytotoxische, als auch die antikörpervermittelte Immunreagibilität im Verlauf der Erkrankung mit Fortschreiten des Tumorwachstums und mit zunehmender diffuser Metastasierung verloren (L e w i s (88), W a r n a t z (151)). Der maligne Prozeß kann schließlich immunologisch nicht mehr kontrolliert werden (C o c h r a n et al. (25), D e V r i e s, C o r n a i n und R u m k e (32)) und die Tumorabwehr bricht völlig zusammen. (B i c k h a r d t und K u n z e (7), M e i s s , R o m i e u und S e v r o u (106), S c h i e f e r s t e i n (121)). Durch das andauernde Bombardement durch Tumorantigene, d.h. durch eine große Tumorlast in späteren Stadien, verliert das Immunsystem seine Fähigkeit zur Selbstkontrolle (L e w i s (88)). Therapeutisch muß zunächst die möglichst weitgehende operative Reduzierung der Tumormasse veranlaßt werden, um danach einer Immuntherapie optimale Angriffsmöglichkeiten zu bieten. Ziel einer Immuntherapie ist also, dem während des Krankheitsverlaufes sich entwickelnden Immundefekt entgegenzuwirken und sowohl eine Immunstimulation, als auch eine Immunregulation einzuleiten.

   Es werden zwei verschiedene Methoden der Immunprophylaxe unterschieden:

   1. Die spezifische Immuntherapie
   2. Die unspezifische Immuntherapie

3.1. Spezifische Immuntherapie

Bei der spezifischen Immuntherapie sollen direkt gegen den Tumor gerichtete Abwehrkräfte stimuliert werden. Für die allgemeine Melanomtherapie hat sich diese Methode bisher nicht durchgesetzt und spielt derzeit klinisch kaum eine Rolle, es wird daher auch nicht näher darauf eingegangen. Erwähnt sei aber, daß L e w i s (88) die spezifische Immuntherapie in eine passive, eine adoptive und eine aktive Methode einteilt.
Bei der passiven Immuntherapie wird versucht, eine Immunreagibilität mit der Übertragung von Antiseren zu übermitteln. Bei der adoptiven Immuntherapie sollen lebende Zellen des Immunsystems (Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen) übertragen werden, die die Antigenstruktur der Melanomzellen besser erkennen sollen, als die Zellen des Patienten selbst (N a d l e r, M o o r e (109)). Bei der aktiven Immuntherapie schließlich soll ein aus eigenen Tumorzellen des Patienten hergestellter Impfstoff als Stimulans für das Immunsystem dienen (T r i t s c h (140), B i c k h a r d t (6)).

3.2. Unspezifische Immuntherapie

Durch lokale oder systemische Maßnahmen soll eine unspezifische Stimulation des gesamten Immunsystems auch eine Immunantwort gegen den Tumor bewirken.

3.2.1 Lokale unspezifische Immuntherapie

a) Die intraläsionale Injektion des BCG-Impfstoffes vom Stamm Pasteur wird hauptsächlich im Stadium III bei leicht zugänglichen Hautmetastasen angewendet, führt nach einigen Tagen zu einer starken lokalen entzündlichen Reaktion und teilweise zur Ausbildung von Ulcerationen (K u n z e (82)). Nahezu regelmäßig tritt eine alsbaldige Regression der behandelten Metastasen ein.

Nach K o n z (79) wurde aber auch die Rückbildung unbehandelter kutaner Metastasen und sogar Regression pulmonaler Metastasen beobachtet. Nach M a c h e r (93) wird jedoch dadurch der Entwicklung weiterer Metastasen, vor allem visceraler Fernmetastasen, kein Einhalt geboten, was mit der großen Tumorlast in späteren Stadien zusammenhänge. Zudem werden hier teilweise schwere Nebenwirkungen (hohe Fieberschübe, Übelkeit, Erbrechen, granulomatöse Hepatitis und sogar Zusammenbruch des Immunsystems) beschrieben.

b) Epifokale Behandlung mit Dinitrochlorbenzol (DNCB):
Therapeutisch eingeführt wurde die Methode der DNCB-Sensibilisierung, zunächst bei Metastasen, später auch beim Primärtumor , von M a l e k - M a n s o u r (95), (96), nachdem er während einer DNCB-Sensibilisierung eines Patienten zum Zweck der Bestimmung der immunologischen Abwehrlage, die Rückbildung von Melanom-Hautmetastasen beobachtet hatte (D j a w a r i (33), I l l i g (70)). Vor allem oberflächliche Tumoren, Hautmetastasen, aber auch Primärtumoren, reagieren recht günstig auf eine DNCB-Immunstimulationstherapie (B u r g und B r a u n - F a l c o (21), L o t h und E h r i n g (91)).
DNCB wird aber auch prophylaktisch als adjuvante Immuntherapie nach Totalexcision des Tumors angewendet (W e i d n e r und D j a w a r i (155)).
Eine epikutane Sensibilisierung wird nach D j a w a r i (33) mit 2%igem DNCB in Vasline erreicht, wobei sich das hochpotente Allergen als Hapten an Protein der Epidermis bindet und eine T-zellspezifische Immunreaktion vom Spättyp auslöst.

3.2.2 Systemische unspezifische Immuntherapie, dargestellt anhand der Immunprophylaxe mit BCG

Durch systemische Applikation eines Immunstimulans soll unter anderem auch eine Immunantwort gegen den Tumor erzielt werden.
Bei weitem am häufigsten wird derzeit der BCG (Bacillus Calmette-Guérin)- Impfstoff angewendet, und zwar in Form zweier Präparate; 1. Immuno- BCG Pasteur Paris und 2. ein holländisches BCG R.I.V., die sich hauptsächlich in ihrer Herstellungsart voneinander unterscheiden. Wegen ihrer Nebenwirkung wird heute kaum noch die intracutane

oder intramuskuläre Injektion des Impfstoffes, sondern die gut verträgliche Skarifikation mit Einbringen der Bakterien in die Haut praktiziert (K o n z (79), M a c h e r (93)). Die Therapie wird etwa 2 Jahre lang durchgeführt.

Inzwischen laufen mehrere prospektive randomisierte BCG-Studien, wie die der E.O.R.T.C. Malignant Melanoma Cooperative Group oder der International Melanoma Study Group der W.H.O., welche die Überlegenheit einer BCG-Therapie bzw. einer kombinierten chirurgisch-immunologischen oder chirurgisch-immunologisch-chemischen Therapie beweisen sollen (V e r o n e s i (146), P e t e r et al. (114), M a c h e r (93)).

Über positive Erfahrungen mit dem Tuberkulose-Impfstoff BCG war zuvor bereits mehrfach berichtet worden (G u t t e r m a n n et al. (48), P i n s k i , H i r s h a u t und O e t t g e n (117), G r a n t et al. (47), E i l b e r et al.(39)).

G u t t e r m a n n et al. (48) u. (49) berichten über einen prognostischen Vergleich zwischen einer Patientengruppe mit allgemeinchirurgischer Therapie und einer Gruppe mit zusätzlicher BCG-Immuntherapie. Im Vergleich zu den Patienten, die lediglich einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, wurde mit der BCG-Immunstimulation eine signifikante Abnahme der Rezidivhäufigkeit und eine Zunahme der Überlebenshäufigkeit festgestellt (s. dazu V e r o n e s i (146)).

M a c h e r (93) hält es für möglich, daß BCG-Therapie die klinische Tumorfreiheit prolongiert, ohne dabei die Heilungsrate zu erhöhen. Hinweis dafür sei, daß die meisten Metastasierungen um das Ende des 2. Jahres nach operativer Entfernung des Primärtumors auftreten.

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Immuntherapie, v.a. im klinischen Stadium I, kann nur anhand großer Fallzahlen und langer Beobachtungszeiten in multizentrischen Studien bewiesen werden (M a c h e r (93)).

Eine endgültige Aussage über den therapeutischen Wert der systemsichen BCG-Immunisierungstherapie kann derzeit noch nicht gemacht werden, da sich verschiedene, vor allem auch kombinierte Behandlungsverfahren noch im Prüfstadium befinden.

4. Chemotherapie

Sowohl als Monotherapie als auch als Polytherapie des malignen Melanoms wurden schon eine ganze Reihe von Chemotherapeutika klinisch erprobt, meist mit beschränktem Erfolg.
Ziel war und ist eine lebenswerte Verlängerung des Lebens, Linderung von Schmerzen, beziehungsweise die Verhinderung der Manifestation von Metastasen.
Leider wurde die Prognose durch erhebliche toxische Nebenwirkungen und Hemmung des Immunsystems bei mehreren eingesetzten Chemotherapeutika negativ beeinflußt.
Die Ansprechrate als Maß für die Effektivität der Behandlung liegt mit Ausnahme weniger Mittel bei den meisten, sonst in der Tumorbekämpfung eingesetzten Chemotherapeutika (Alkylierende Substanzen, Antimetabolite, Vinca-Alkaloide, Antibiotika) unter 15% (K o n z (79)).

4.1. Systemische Chemotherapie mit DTIC (Dacarbazin, Chemisch: 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamid)

Eine Ausnahme macht das zur Zeit bei der Bekämpfung des malignen Melanoms am häufigsten verwendete Zytostatikum der ersten Wahl Dacarbazin, welches gleich mehrere Vorteile in sich vereint.
So wurde seit der Einführung des DTIC in die Chemotherapie des malignen Melanoms erstmals über echte Remission in 20-40% der Fälle, über mehrere Monate, berichtet (C a r t e r und F r i e d m a n (22), C o m i s (27)).
Nach K o n z konnte mit statistischen Methoden eine wahre Ansprechrate von über 20% errechnet werden. V e r o n e s i (146) berichtet über eine Untersuchung von über 1000 Patienten, die einen signifikanten DTIC-Therapieerfolg bei 25% der Patienten zeigte.

1979 berichteten S c h m i d t und B e c h e r (122) über eine Remissionsrate von ca. 40% bei der Kombinationsbehandlung von Ifosfamid (Holoxan) und cis-Diamino-dichloro-platin II (Cisplatin). Keine Kombination von DTIC mit anderen Chemotherapeutika erwies sich jedoch der Monotherapie mit DTIC überlegen (C o m i s (27)).

Ein weiterer wichtiger Grund dafür, daß DTIC zur Zeit am häufigsten eingesetzt wird, liegt in der gegenüber anderen Zytostatika relativ minimalen knochenmarkstoxischen und immunsuppressiven Nebenwirkungen in therapeutischen Dosen (C a r t e r und F r i e d m a n (22), B r u c k n e r und B i r n b a u m (19)).
Appliziert wird DTIC als intravenöse Kurzinfusion oder Injektion in einer Dosierung von 250 mg/m^2 Körperoberfläche an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 3-wöchigem therapiefreien Intervall über 6 Monate (V o i g t , C a s e l i t z und J ä n n e r (148)), nach V e r o n e s i (146) in Dosen von 100-300 mg/m^2 während 5-10 Tagen alle 3-4 Wochen.
Zeigt DTIC keine Wirkung, wird nach einiger Zeit auf ein Zytostatikum der 2. Wahl, z.B. BCNU (s. V e r o n e s i) oder eine Zytostatikakombination, z.B. Cisplatin- Bleomycin- Holoxan (s. E h r i n g (37)) übergegangen.

4.1.1 Nebenwirkungen unter DTIC-Therapie

In letzter Zeit bekanntgeworden sind bei der Dacarbazin-Therapie lichtbedingte Hautreaktionen, wie Photosensibilisierung und phototoxische Reaktionen (B o l l i n g et al. (10), K u n z e et al. (83), I p p e n (73)), sowie in wenigen Fällen als schwerwiegende Komplikation mit Todesfolge ein Budd-Chiari-Syndrom mit Thrombosierung der Lebervenen und stauungsbedingten Leberparenchymnekrosen.
Ursächlich lag hier eine allergisch-hyperergische Endophlebitis der intrahepatischen Venen vor, die mit einer starken Infiltration der Gefäßwandungen durch eosinophile Granulozyten einherging. Während der Therapie kam es plötzlich zu einem schweren Kreislaufkollaps mit zunehmender Hepatomegalie und akutem Leberversagen. (R u n n e et al. (119), V o i g t , C a s e l i t z und J ä n n e r (148)).

Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen: Ambulant mit DTIC behandelten Patienten sollte während und kurz nach der Applikation ein kompletter Lichtschutz verordnet werden, um phototoxische Reaktionen zu verhindern (K u n z e , R o e b e r und K o l l a k o w s k i (83))

bzw. sollte die Lichteinwirkung vor, während und nach der DTIC-Therapie auf ein Minimum reduziert werden (B o l l i n g , M e y e r - H a m m e und S c h a u d e r (10)). Weiterhin sollte nach Meinung von E h r i n g , S c h u m a n n und S t r a u b (37) DTIC präventiv erst angewendet werden, wenn das BCG versagt hat und unter BCG-Prävention ein Rückfall auftrat.
Erwähnt seien noch die klinisch im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen, die durch eine Irritation der Area postrema ausgelösten gastrointestinalen Erscheinungen wie z.T. schwere Übelkeit, Erbrechen, die jedoch mittels eines Antiemetikums wie Metoclopramid gut beherrscht werden können. Notwendig sind wiederholte Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte, um eventuelle, während der DTIC-Therapie auftretende gravierende Störungen der Granulo- und Thrombopoese sowie durch Eosinophilie und Transaminasenanstieg ein eventuell entstehendes Budd-Chiari-Syndrom rechtzeitig zu erkennen und die zytostatische Therapie dann absetzen zu können. (V o i g t , C a s e l i t z und J ä n n e r (148)).

4.1.2 Adjuvante DTIC- Chemotherapie

Ziel einer DTIC-Chemoprävention ist die Zerstörung von im Körper verbliebenen Mikrometastasen nach operativer Entfernung des Primärtumors oder einzelner, radikal operabler Metastasen, um so ein Lokalrezidiv oder eine lymphogene bzw. hämatogene Dissemination zu verhindern (V o i g t et al. (148), K o n z (79)). Manche Auroren befürworten, daß alle primären malignen Melanome mit hohem Metastasierungsrisiko (Mikrostadium 3 bis 5, vor allem bei prognostisch ungünstiger Lokalisation des Primärtumors) einer postoperativen adjuvanten Immuno- und/oder Chemotherapie zugeführt werden (B a n z e t et al. (4)). Ergebnisse von B e r e t t a et al. (5) und E h r i n g et al. (37) sprechen dafür, daß mit DTIC das Entstehen von Metastasen wahrscheinlich hinausgeschoben werden kann. Allerdings sei eine Verlängerung der Überlebenszeit noch nicht zu sichern.

Wegen der Gefahr eines Budd- Chiari- Syndroms geben E h r i n g et al.(37) DTIC präventiv (anschließend an die radikale Entfernung eines Rezidivs) nur, wenn unter BCG-Prävention ein Rückfall auftrat.

4.2. Adjuvante, isolierte, hypertherme, regionale Zytostatikaperfusion

Die isolierte (extrakorporale) Extremitätenperfusion beim Melanom nützt zwei wichtige Prinzipien für die Tumorbekämpfung aus:
Zum einen können besonders hohe Zytostatikakonzentrationen am gewünschten Ort zur Wirkung gebracht werden, ohne dabei systemische Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Der Zytostatikaeffekt wird dann noch durch eine gleichzeitige Erhöhung der O_2-Spannung und durch eine Hyperthermie erheblich gesteigert (I l l i g und A i g n e r (72)).
Durch hohe Temperaturen nämlich werden die besonders wärmeempfindlichen Krebszellen stark geschädigt bzw. vernichtet (C a v a l i e r e et al. (23)).
Durchführbar ist die regionale Perfusion nur an Armen und Beinen, da nur sie kreislaufmäßig durch einen gefäßchirurgischen Eingriff ausreichend von der Blutversorgung des übrigen Körpers abgeriegelt und so systematische Nebenwirkungen vermieden werden können. (I l l i g und A i g n e r (72)). Zytostatikum der Wahl ist das melanomspezifische Melphalan (L-Phenylalanine Mustard) (L u c k (92)).
Die Temperatur wird auf 39,0° bis 40,5°C (nach G h u s s e n , G r o t h und N a g e l (46) 42,0°C) eingestellt. Die Kontaktzeit beträgt etwa 1 Stunde. Die extrakorporale Zirkulation wird mit einer Herz-Lungen-Maschine aufrecht erhalten. Zur Anwendung kommt die Mehtode der regionalen Perfusion beim lokal rezidivierenden oder regional metastasierenden Extremitätenmelanom als Alternative zur Amputation (I l l i g und A i g n e r (72)), aber auch als adjuvante Chemotherapie bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko (Mikrostadium 4 und 5, Tumordicke über 1,5 - 2 mm) (G h u s s e n, G r o t h und N a g e l (46), S t e h l i n et al. (133)).
Eine Reihe von Autoren berichten über ermutigende Ergebnisse mit erheblicher Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate oder wenigstens Verzögerung von Rezidiven (S h i n g l e t o n (127), M c B r i d e und C l a r k (97), M c B r i d e, S u g a r b a k e r und H i c k e y (93),

S t e h l i n et al. (132), S c h r a f f o r d t - K o o p s und O l d h o f f (125)). Der Eingriff erfordert allerdings ein speziell geschultes Operationsteam, da bereits der kleinste Fehler bei der Bedienung der erforderlichen komplexen Apparaturen schwerwiegende Komplikationen herbeiführen kann (I l l i g und A i g n e r (72)).

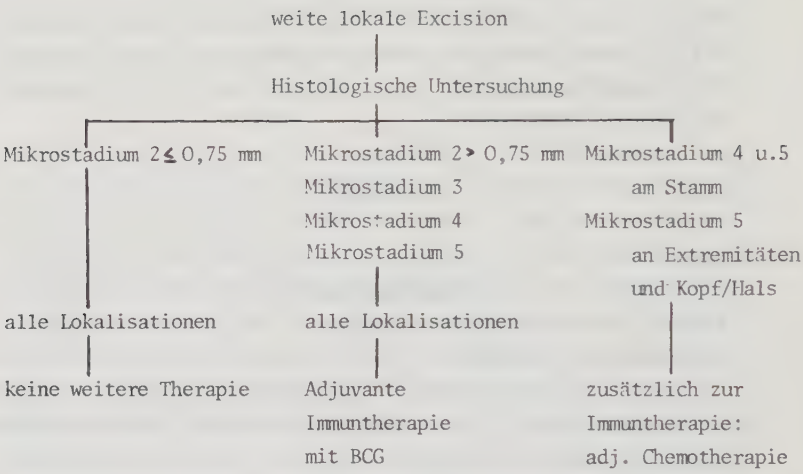
4.3 Kombinierte Immuno- Chemotherapie

Die heute vielfach praktizierte kombinierte Anwendung des Zytostatikums DTIC und des immunstimulierenden BCG-Impfstoffes soll versuchen, den Tumor in verschiedenen klinischen Stadien, prophylaktisch bei high-risk-Melanomen des Stadium I und II (nach möglichst weitgehender Excision des Primärtumors und/oder regionaler Metastasen) und therapeutisch auch im klinischen Stadium III, auf chemotherapeutischem und immuntherapeutischem Weg anzugreifen. Eine Kombinierung dieser beiden Mittel scheint sinnvoll, da BCG als möglicher Stimulator der Knochenmarksaktivität angesehen wird und DTIC einen leichten myelodepressiven Effekt hat (V e r o n e s i (146)).

G u t t e r m a n n et al. (50) stellten 1976 in einer randomisierten Studie fest, daß die kombinierte Behandlung von DTIC und BCG bei disseminiert metastasierenden Melanomen in 27% ein positives Ansprechen mit Tumorregression gezeigt hat.
Bei allen Patienten im klinischen Stadium I ab einer Eindringtiefe level 3 nach Clark, sowie bei allen Patienten im klinischen Stadium II, nach großzügiger chirurgischer Entfernung aller Tumormassen, sollte eine adjuvante Immuno-Chemotherapie durchgeführt werden (K o n z (79)). H e r s h et al. (66) empfehlen bei allen Melanomen des klinischen Stadium I ab einem level 3 und/oder 2 mm Tumordicke und des Stadium II, die an Kopf/Hals oder Stamm lokalisiert sind, nach erfolgter primär chirurgischer Therapie, adjuvant die kombinierte Chemo- Immunotherapie mit DTIC und BCG.

5. Therapie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Gemäß den Richtlinien der W.H.O erfolgt als Grundlage der Behandlung ab level 2 nach Clark, d.h. sobald ein invasives Melanom vorliegt, die weite lokale Excision des Primärtumors mit 5 cm Sicherheitsabstand bis zur Muskelfaszie.
Bei Melanomen, die im Kopf/Hals-Bereich lokalisiert sind, wird ein Sicherheitsabstand von 3 cm angestrebt.
Das weitere Vorgehen richtet sich nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung.
Eine postoperative adjuvante Immuntherapie wird ab einem level 2 nach Clark bei allen Patienten durchgeführt, wenn die vertikale Tumordicke über 0,75 mm beträgt.
Als Impfstoff wird Immun-BCG-Pasteur F benutzt. Die Skarifizierungen werden möglichst am Ort des früheren Tumors, oder falls das Melanom an den Extremitäten lokalisiert war, in der Region des zugehörigen Lymphabflußgebietes durchgeführt. Ab einem Mikrostadium (level) 3, wenn der Tumor an Rumpf oder Kopf/Hals lokalisiert war, und ab einem Mikrostadium 4, wenn er an den Extremitäten lokalisiert war, wird mit 2 Serien BCG à 10 Skarifizierungen geimpft, anfangs in wöchentlichen Abständen, später alle 4 Wochen. Die Pause zwischen den beiden Serien beträgt 3 Monate. In allen anderen Fällen erfolgt nur eine Serie à 10 Skarifizierungen.
Zusätzlich zur adjuvanten BCG-Immunisierungstherapie wird im klinischen Stadium I ab level 4, wenn der Tumor am Stamm lokalisiert war und ab level 5, wenn er an den Extremitäten oder im Kopf/Hals-Bereich lokalisiert war, eine systemische Chemoprophylaxe mit DTIC (Dacarbazin) durchgeführt.
An 5 aufeinanderfolgenden Tagen werden jeweils 250 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös als Infusionen verabreicht. Nach einer Pause von jeweils 3 Wochen werden die DTIC-Infusionen noch zweimal wiederholt.



Tab. 46 Therapie des malignen Melanoms an der Universitäts-Hautklinik Tübingen im klinischen Stadium I

Im klinischen Stadium II wird bei bestehendem Primärherd dieser großzügig entfernt und eine diskontinuierliche regionäre Lymphknotendissektion durchgeführt. Daran anschließend erfolgt eine kombinierte Immuno-Chemotherapie mit BCG-Skarifizierungen im Intervall zu einer zytostatischen Chemotherapie mit DTIC, die 6 Serien beinhaltet.
Im klinischen Stadium III der Erkrankung wird versucht, alle erreichbaren Fernmetastasen chirurgisch zu entfernen. Es erfolgt also eine Reduktion der Tumormassen, soweit dies möglich ist. Anschließend wird eine systemische Chemotherapie mit DTIC eingeleitet und, falls eine Tumorregression zu erkennen ist, auch über 6 Serien hinaus fortgeführt.
Bei Versagen dieser Therapie und weiterer Tumorprogression wird evtl. auf die Zytostatikakombination BCNU und Vincristin übergegangen.
Bei leicht zugänglichen Hautmetastasen wird der Versuch einer lokalen unspezifischen Immuntherapie mit intraläsionaler Injektion des

Impfstoffes BCG oder Corynebakterium parvum gemacht.

5.1 Nachsorge

Alle Melanompatienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen werden in einer besonderen Melanomkartei erfaßt und postoperativ in wenigstens 3-monatigen Abständen nachuntersucht. Wegen der bei den allermeisten Patienten durchgeführten adjuvanten BCG-Immunprophylaxe erfolgt hier anfangs in wöchentlichen und dann in monatlichen Abständen eine Kontrolluntersuchung.
Die Abstände der Nachuntersuchungen werden bei Melanompatienten des klinischen Stadiums I später zunächst auf 6, dann auf 12 Monate erweitert, vorausgesetzt, daß weder Rezidive noch Metastasen in der Zwischenzeit auftreten.
Nach 10 Jahren Rezidiv/Metastasenfreiheit werden die Kontrollen eingestellt.

Im Beobachtungszeitraum von 1975 - 1980 wurden 160 Melanome primär in der Univ.-Hautklinik Tübingen und 287 Melanome auswärts excidiert. Davon erfolgte bei 125 Patienten die Excision in anderen Kliniken und bei 162 Patienten bei niedergelassenen Ärzten. In 5 Fällen lag ein sog. okkulter Primärtumor vor.
Abb. 42 zeigt die prozentuale Zusammensetzung von auswärts und im Hause primär excidierten Melanomen.

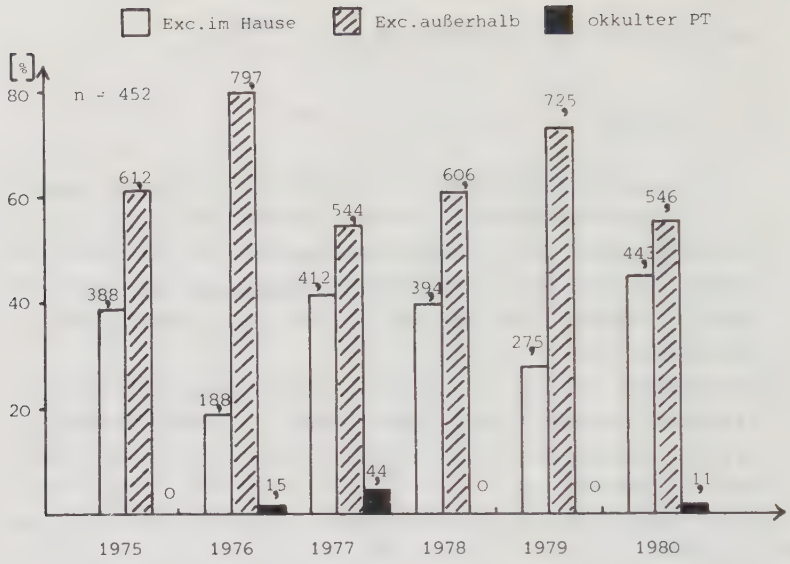


Abb. 42 Prozentuale Aufteilung der im Beobachtungszeitraum 1975 - 1980 im Hause oder auswärts excidierten Melanome

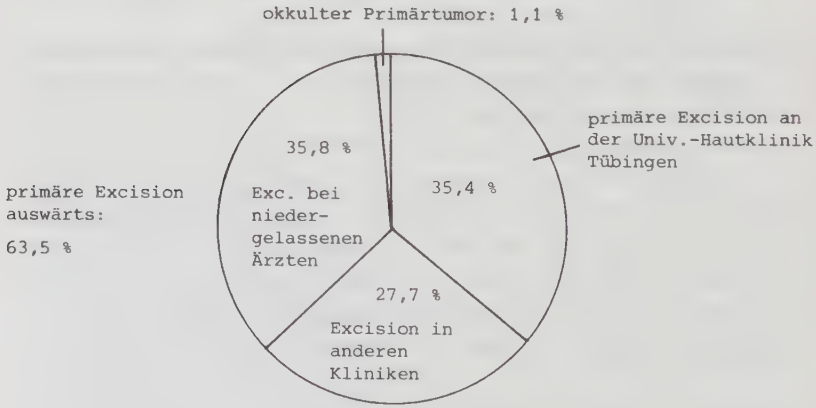


Abb. 43 Prozentuale Aufteilung aller entweder im Hause oder auswärts excidierten Melanome, n = 452

5.2 Anästhesieart bei den an der Univ.-Hautklinik Tübingen primär excidierten malignen Melanomen

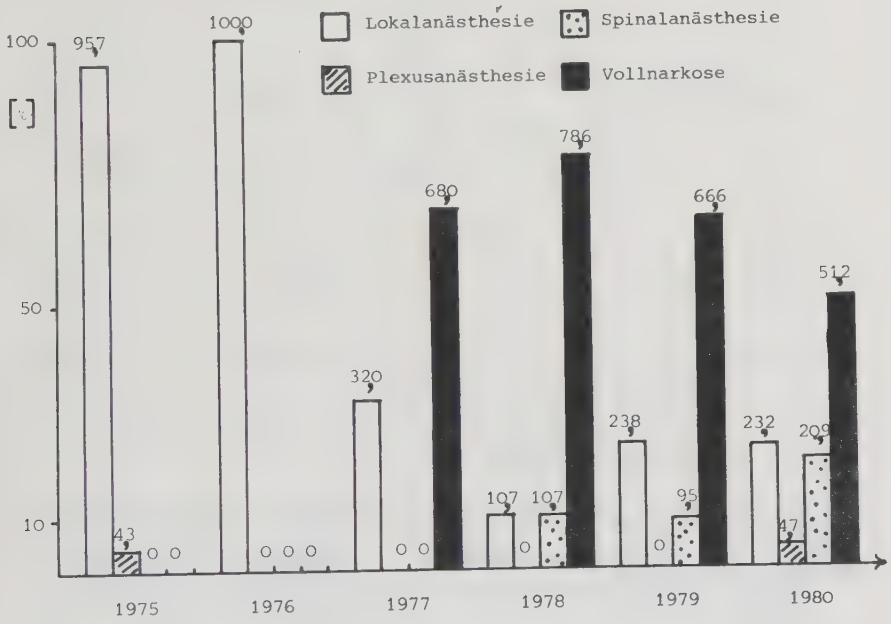


Abb. 44 Prozentuale Verteilung der Anästhesiearten 1975 - 1980

Obige Tabelle soll die Änderung der Anästhesieart von 1975 - 1980 aufzeigen. Während 1975 und 1976 noch fast alle Tumoren in Lokalanästhesie und mit relativ geringem Sicherheitsabstand unter 5 cm excidiert wurden, erfolgte 1980 die Entfernung des Melanoms meist in Vollnarkose oder Spinalanästhesie. Dies hängt zusammen mit der heute primär weiträumigen Excision mit 5 cm Sicherheitsabstand.

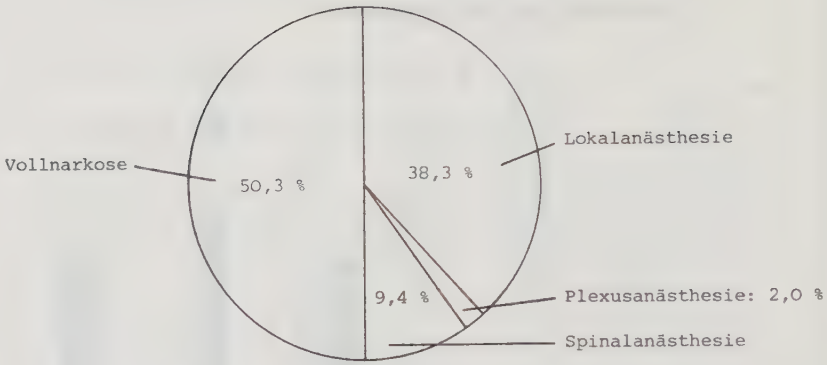


Abb. 45 Prozentuale Aufteilung der Anästhesiearten bei den im Hause primär excidierten Melanomen

5.3 Art des Wundverschlusses

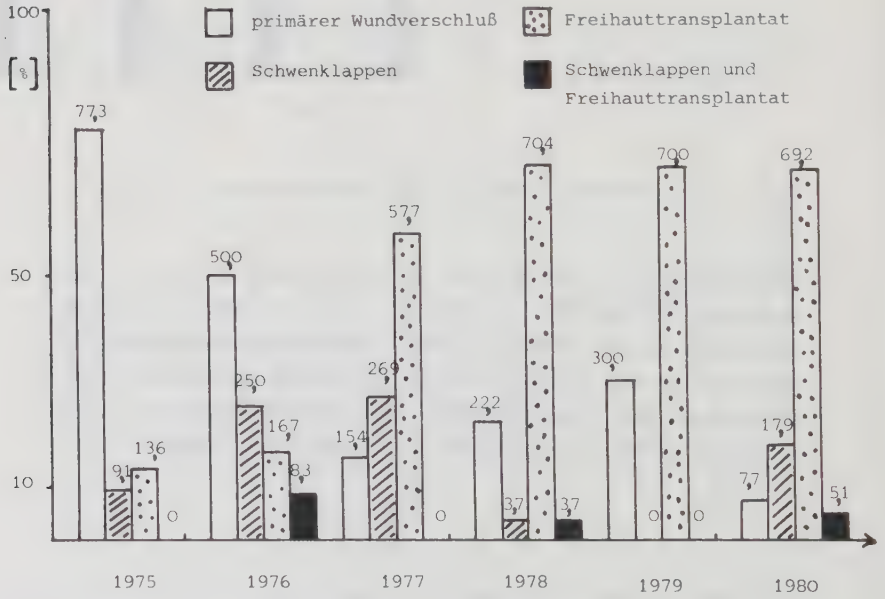


Abb. 46 Prozentuale Aufteilung der Art des Wundverschlusses 1975 - 1980

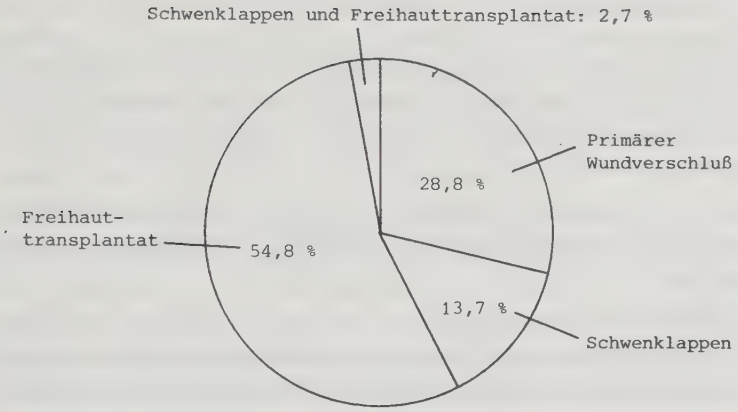


Abb. 47 Prozentuale Aufteilung der Art des Wundverschlusses bei den im Hause primär excidierten Melanomen

Während 1975 und 1976 noch die meisten Wunden wegen des meist geringen Sicherheitsabstandes primär verschlossen wurden, wurde seither hauptsächlich mit Freihauttransplantaten und/oder Schwenklappen gedeckt.

F. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über 452 am malignen Melanom der Haut erkrankte Patienten berichtet, die in der Zeit von Anfang 1975 bis Ende 1980 an der Universitäts- Hautklinik Tübingen behandelt bzw. betreut wurden.

Von 190 histologischen Schnittpräparaten des Primärtumors wurde zunächst die vertikale Tumordicke in mm mit dem Okularmikrometer nachbestimmt.

Die Analyse des Krankengutes erfolgte anhand der Krankenunterlagen der Klinik und wurde ergänzt durch eine schriftliche Befragung der auswärts nachbehandelnden Ärzte, wenn sich die Patienten nicht mehr in laufender Überwachung der Universitäts- Hautklinik Tübingen befanden.

Für die Bestimmung der 5- Jahres- Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten und -kurven standen 110 Patienten mit mindestens 5 Jahren Nachbeobachtung zur Verfügung. Anhand dieses Kollektivs wurde nun versucht, einen prognostischen Trend , abhängig von verschiedenen Einflußfaktoren (Geschlecht, klinisches Stadium, vertikale Tumordicke, histologischer "level of invasion", Typ, Lokalisation, Alter bei Behandlungsbeginn, Sicherheitsabstand) für das eigene Krankengut aufzuzeigen.

Bemerkenswert ist die Zunahme an Melanompatienten von 1975 bis 1980, vor allem während der letzten 3 Jahre.

Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung ergab, daß Frauen mit einem Anteil von 60,8 % deutlich häufiger vom Melanom befallen waren, als die Männer mit einem Anteil von 39,2 %.

Das Durchschnittsalter zur Zeit der ersten Behandlung lag bei den Patientendes untersuchten Krankengutes bei 49,7 Jahren, wobei die Männer (51,8 Jahre) im Durchschnitt 3 1/2 Jahre später als die Frauen (48,3 Jahre) erkrankten. Eine Aufgliederung nach den Melanomtypen zeigte, daß das Durchschnittsalter beim oberflächlich spreitenden Melanom mit 45,5 Jahren am niedrigsten liegt, gefolgt vom nodulären Melanom mit 50, 3 Jahren, Lentigo- maligna- Melanom mit 55,5 Jahren und PSM (Palmar-Plantar-Subungual-Muköses Melanom) mit 56,9 Jahren.

Für beide Geschlechter zeigte die graphische Darstellung der Aufteilung in einzelne Altersklassen (Dekaden) eine ungefähr symmetrische Glockenkurve mit Gipfel im 6. Lebensjahrzehnt. (28,3 % Männer und 22,9 % Frauen erkrankt). Deutlichster Geschlechtsunterschied war die im Vergleich zu den Männern (6,2 %) mehr als doppelt so hohe Erkrankungshäufigkeit der Frauen im 3. Dezennium (14,5 %).

Bei der Auswertung der Lokalisation des Primärtumors ergab sich, daß bei 17 % der Patienten Kopf oder Hals, bei 30,1 % der Stamm, bei 15,9 % die oberen Extremitäten und bei 35,9 % die unteren Extremitäten befallen waren. Auffällig ist die deutliche Bevorzugung des Stammes beim Mann (40,7 %), sowie der hauptsächliche Befall der unteren Extremitäten bei der Frau (43,3 %), wobei die Tumoren hier mit 75,6 % zum großen Teil am Unterschenkel lokalisiert waren.
In 1,1 % der Fälle konnte der Sitz des Primärtumors diagnostisch nicht mehr ermittelt werden (okkulter Primärtumor).

91,6 % der Patienten kamen im klinischen Stadium I zur Erstbehandlung, gut 7 % im klinischen Stadium II und nur etwa 1 % im klinischen Stadium III der Fernmetastasierung.

Im Tübinger Krankengut überwiegen insgesamt die oberflächlich spreitenden Melanome mit 38,9 % , gefolgt von den nodulären Melanomen mit 36,8 %. Mit 18,8 % aller Melanome bleiben die Lentigo- maligna-Melanome unter 1/5 der Fälle. Maligne Melanome der Mukosa und akrolentiginöse Melanome , nach S e j i i (126) unter dem Begriff PSM (Palmar-Plantar-Subungual-Muköse Melanome) zusammengefaßt,nehmen einen Anteil von 4,8 % ein.
Geschlechtsunterschiede waren für die drei Hauptmelanomtypen (SSM, NM und LMM) nicht festzustellen.
In 7 Fällen wurden histologisch gesicherte Doppelmelanome beobachtet.

Bei der Verteilung der Melanomtypen in die einzelnen Altersklassen zeigte sich für das SSM ein sehr früher Häufigkeitsgipfel (4. Lebensjahrzehnt), während das LMM am häufigstan im 6. und das NM am häufigsten im im 7. Dezennium vorkam.

Lentigo- maligna- Melanome sind bei beiden Geschlechtern am häufigsten im Kopf/Hals- Bereich lokalisiert.

Die Analyse der histologischen Eindringtiefen ("levels of invasion" nach Clark) ergab, daß sich die Tumoren bei 17,2 % der Patienten erst im Mikrostadium 2 befanden, bei 38 % im Mikrostadium 3 und bei 41,3 % im Mikrostadium 4. In 3,5 % der Fälle waren sie bis ins subkutane Fettgewebe vorgedrungen (Mikrostadium 5).
Bei beiden Geschlechtern ist von 1975 bis 1980 eine Verschiebung von den tieferen Invasionsstufen 4 und 5 zu den oberflächlicheren Stufen 2 und 3 festzustellen.
LMM, SSM und PSM waren im Durchschnitt viel häufiger in oberflächlichen Invasionsstufen vorzufinden als die nodulären Melanome.

Recht interessant sind die Ergebnisse der Untersuchungen über die vertikale Tumordicke nach Breslow. Nachdem im Rahmen der Arbeit 192 histologische Schnittpräparate bezüglich der Tumordicke in mm nachbestimmt worden waren, lagen schließlich in 88,3 % aller Fälle (bei 398 Patienten) die Tumordicken vor.
20,3 % der Melanome waren dünner als 0,76 mm, in 27,4 % betrug die Tumordicke 0,76 - 1,50 mm, in 28,9 % 1,50 - 3,0 mm und in 23,4 % mehr als 3,0 mm.
Überaus deutlich war die Geschlechtsdifferenz. Sowohl in der Gruppe der Tumoren unter 0,76 mm als auch in der Gruppe von 0,76 bis 1,50 mm Dicke waren jeweils über 10 % mehr Frauen betroffen. Dafür war bei den Männern ein prozentuales Überwiegen der größeren Tumordicken zu verzeichnen (6,2 % häufiger Messung einer Tumordicke von 1,50-3,00 mm und 15,4 % häufiger Messung einer Tumordicke über 3,0 mm).
Analog zu der festgestellten Verschiebung zu geringeren Mikrostadien ist während des Beobachtungszeitraumes von 1975 - 1980 auch eine deutliche Tendenz der Verschiebung zu geringeren Tumordicken erkennbar. Während 1975 nur 7,5 % der Tumoren unter 0,76 mm und 20 % zwischen 0,76 und 1,50 mm excidiert wurden, stieg der Anteil der Tumordicken unter 0,76 mm im Jahre 1980 auf 28,7 % und der Anteil der Dicken zwischen 0,76 und 1,50 mm auf 25,3 %.
Entsprechend ging der Anteil an dickeren Tumoren stark zurück.
Noduläre Melanome besitzen im Tübinger Krankengut im Durchschnitt die größten Tumordicken. 43,5 % der nodulären Melanome waren bereits dicker als 3,0 mm, bei den Männern sogar 56,4 %.
Bemerkenswert war, daß auch Tumoren mit einer niedrigen histologischen

Eindringtiefe (Mikrostadium 2) eine durch exophytisches Wachstum zum Teil beträchtliche Dicke im mm aufweisen können (die größte Tumordicke bei einem level 2 betrug 10,7 mm), die mit einer schlechten Prognose korreliert.
Auch für Melanome mit level 3 und 4 besteht hinsichtlich der Tumordicke eine große Variationsbreite.

Prätherapeutisch war den Patienten in fast 80 % der Fälle das Wachstum eines neuen oder schon bestehenden Pigmentmals aufgefallen. 41,5 % der Patienten gaben Bluten oder Nässen in der Anamnese an.Weiterhin bemerkten 25,5 % der Patienten Juckreiz und 16,8 % Farbveränderungen. Bei 23 Patienten (6 %) wurde das Melanom durch Zufall vom Arzt entdeckt. 67,3 % der Patienten gaben eine Veränderung eines ihnen bekannten Pigmentflecks oder Muttermals an.

Als Entwicklungszeit des Melanoms (die vom Patienten angegebene Zeitspanne zwischen dem Beginn der Hautveränderungen und der Primärexcision) gaben 9,4 % der Patienten eine Zeitspanne von 0 - 1 Monat an, 17,1 % ein Intervall von 1 - 3 Monaten, 22,7 % ein Intervall von 3 - 6 Monaten und 23,7 % ein Intervall von 6 - 12 Monaten. Laut Anamnese ließen nur 23 % der Patienten eine Zeit von über 1 Jahr nach Entdecken der ersten Symptome bis zur Excision der Veränderung verstreichen.

Leider immer noch zu hoch ist die Zahl der auswärts unsachgemäß vorbehandelten Patienten. Immerhin erfolgte bei 20 Patienten eine Probeexcisiondes Tumors, in 17 weiteren Fällen eine Entnahme mit scharfem Löffel oder elektrischer Schlinge, Elektrokoagulation, elektrokaust. Entfernung und Verätzung.
In 24 weiteren Fällen erfolgte die Excision bei einem Sicherheitsabstand von 2 cm histologisch nicht im Gesunden.

Anhand von 110 "informativen" Patienten, die mindestens 5 Jahre nach Primäroperation nachbeobachtet werden konnten, wurde zunächst die globale Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsrate und -kurve bestimmt.
Zusätzlich wurden verschiedene prognostische Faktoren in ihrem Einfluß auf die Prognose untersucht, wobei den Ergebnissen zumindest ein gewisser Trendwert zugebilligt werden kann.

Insgesamt haben 72,7 % aller Patienten 5 Jahre überlebt, 55,9 % blieben rezidiv-/metastasenfrei.
Frauen hatten eine etwas günstigere Prognose als Männer, was sich in der um 6,1 % höheren 5- Jahres- Überlebensrate und der um 17,7 % höheren Erscheinungsfreiheitsrate ausdrückt.

Eine"Stabilisierung", d.h. ein Einschwenken der Überlebens- und Erscheinungsfreiheitskurven in die Asymptote ist bei den Männern bis zum 5. Jahr nach Operation des Primärtumors noch nicht eingetreten, läßt sich jedoch für das untersuchte Krankengut bei den Frauen überraschenderweise bereits nach 3 Jahren feststellen.
Zwischen dem ersten und fünften Nachbeobachtungsjahr finden sich regelmäßig 10 - 15 % weibliche und zwischen 15 und 20 % männliche Melanompatienten, die zwar noch leben, aber bereits Metastasen haben.

In Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur war für Patienten im klinischen Stadium II eine sehr schlechte Prognose festzustellen. Die 5- Jahres- Überlebensrate betrug nur 27,3 %.

Die vertikale Tumordicke in mm hat nach den Ergebnissen der eigenen Untersuchung einen sehr großen Einfluß auf die Prognose. So ist bei beiden Geschlechtern mit zunehmender vertikaler Tumordicke ein Absinken sowohl der Überlebens- als auch der Erscheinungsfreiheitsrate feststellbar.
Alle Patienten mit einer Eindringtiefe unter 0,76 mm überlebten 5 Jahre. Nur einer von 21 Patienten mit einer Tumordicke von 0,76 - 1,50 mm verstarb innerhalb von 5 Jahren. Dagegen betrug die 5- Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer Tumordicke über 3,00 mm nur 60,9 %, die Erscheinungsfreiheitsrate gar nur 41,7 %. Demnach traten hier bis zum Ende des 5. Nachbeobachtungsjahres in 58,3 % der Fälle ein Rezidiv bzw. Metastasen auf.

Für einen prognostischen Vergleich der histologischen Eindringebenen (level 2, 3, 4 und 5) war das Zahlenmaterial der Gruppen mit level 2 und 5 viel zu klein. Zudem war bei den Patienten mit level 4 überraschenderweise eine gegenüber den Patienten mit level 3 im Durchschnitt um 8 % bessere 5- Jahres- Überlebensrate festzustellen.
Eine Aussage hinsichtlich der Prognose ist für das untersuchte Krankengut anhand der Mikrostadien demnach leider nicht möglich.

Eine Aufgliederung des Krankengutes in level und Tumordicke zeigte, daß bei Melanomen mit einem Mikrostadium 2 und 3 und einer Tumordicke unter 0,76 mm bis zum 5. Nachbeobachtungsjahr kein Rezidiv auftrat.

Innerhalb der drei Hauptmelanomtypen besitzt das noduläre Melanom mit Abstand die schlechteste Prognose. Nur 61,5 % der Patienten überlebten 5 Jahre und nur 42,9 % blieben für diese Zeit rezidiv-/metastasenfrei.
Die 5- Jahres- Überlebensraten des oberflächlich spreitenden Melanoms und des Lentigo- maligna- Melanoms unterscheiden sich kaum voneinander. Bemerkenswert ist, daß 100 % der Frauen mit einem SSM oder LMM fünf Jahre überlebten.

Die Untersuchungen der Prognose, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors bestätigten Berichte in der Literatur, nach denen maligne Melanome der Extremitäten die beste und Melanome am Stamm die schlechteste Prognose haben.
Während 92,9 % aller Patienten mit Melanomen der Extremitäten und 87 % aller Patienten mit Melanomen im Kopf/Hals- Bereich 5 Jahre überlebten, betrug die 5- Jahres- Überlebensrate für Melanome des Stammes nur 52,9 %. Die Erscheinungsfreiheitsraten verhalten sich analog dazu.

Der Einfluß des Alters bei Behandlungsbeginn auf die Prognose ist im untersuchten Krankengut nur gering.
Etwas günstiger schnitt die Gruppe der unter 40- jährigen Patienten ab.

Beim Vergleich der verschiedenen Sicherheitsabstände bei der Excision des Primärtumors zeigte sich für primär mit 5 cm Sicherheitsabstand excidierte Melanome die günstigste Prognose.

Anhand der Literatur wird auf die derzeit noch kontrovers diskutierte Frage des prognostischen Einflusses einer Biopsie, sowie auf den prognostischen Index nach S c h m o e k e l und B r a u n - F a l c o (124) eingegangen.

Ein ausführlicher Überblick wird anhand von Literaturangaben über die wichtigsten derzeit gebräuchlichen Therapieformen gegeben.

Schließlich wird über das therapeutische Vorgehen an der Universitäts-Hautklinik Tübingen berichtet.
Nach einer weiten lokalen Excision des Primärtumors bzw. im Stadium II und III nach einer Reduktion der Tumormassen, soweit dies noch möglich ist, wird bei allen Patienten heute eine adjuvante BCG- Immuntherapie bzw. eine kombinierte Chemo- Immunotherapie durchgeführt, sofern der Tumor im Mikrostadium 2 nicht flacher als 0,76 mm war.

Alle Melanompatienten der Universitäts- Hautklinik Tübingen sind in einer besonderen Melanomkartei erfaßt und werden postoperativ zunächst in kurzen (wöchentlichen bis monatlichen), später in 1/2- jährlichen und jährlichen Abständen nachuntersucht.

Im Beobachtungszeitraum von 1975 - 1980 wurden 160 Melanome (35,4 %) primär in der Universitäts- Hautklinik Tübingen und 287 Melanome (63,5 %) auswärts excidiert.
Davon erfolgte bei 125 Patienten (27,7 %) die Excision in anderen Kliniken und bei 162 Patienten (35,8 %) bei niedergelassenen Ärzten.
Während 1975 und 1976 noch fast alle Tumoren in Lokalanästhesie mit relativ geringem Sicherheitsabstand excidiert und die Wunden meist primär verschlossen wurden, erfolgte 1980 die Entfernung der Melanome meist in Vollnarkose oder Spinalanästhesie mit primär weiträumigem Sicherheitsabstand und Deckung des Defektes mit Freihauttransplantaten und/oder Schwenklappen.

Literaturverzeichnis:

1. Allen, A.C., Spitz, S. — Malignant melanoma.A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6,: 1-45 (1953)

2. American Joint Comittee for Cancer Staging and End-Results Reporting — Manual for staging of cancer. American Joint Comittee of cancer Chicago, 1977 zit. n. Hermanek (62)

3. Andräs, H. — Enzymaktivität der Glycolyse und des Pentosephosphatzyclus in melanotischen und amelanotischen Hamstermelanomen Inauguraldissertation München, 1972 zit. n. Illig u. Paul (71)

4. Banzet, B. et al. — Adjuvant chemotherapy in the managementof primary malignant melanoma. Cancer 41,: 1240-1248 (1978)

5. Beretta, G. et al. — Comparative evaluation of three combination regimens for advanced malignant melanoma. Results of an international cooperative study. Cancer Treatm.Rep. 60,: 33-40 (1976) zit. n. Ehring, Schumann u. Straub (37)

6. Bickhardt, R. — Zum derzeitigen Stand der Immuntherapie beim malignen Melanom. Act. Dermatol. 1,: 55-63 (1975) zit. n. Müller (108)

7. Bickhardt, R., Kunze, J. — Beiträge zur immunologischen Reaktionsbereitschaft beim malignen Melanom. Z. Hautkr. 49,: 315-333 (1974)

8. Bodenham, D.C. — A study of 650 observed malignant melanomas in the south-west region. Ann.R.Coll.Surg. 43,: 218-239 (1968) zit. n. Kopf et al. (81)

9. Bodenham, D.C. — Malignant melanoma: the problem of lymphnode metastases. Proc.roy.soc.Med.(Lond.) 62,: 1090-1092 (1969) zit. n. Ebert (36)

10. Bolling, R., Meyer- Hamme, S., Schauder, S. — Lichtsensibilisierung unter DTIC-Therapie beim metastasierenden malignen Melanom. Hautarzt 31,: 602-605 (1980)

11. Braun- Falco, O. — Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45,: 345-356 (1974)

12. Braun- Falco, O., Konz, B.
Intraoperative Kryostatschnittdiagnostik bei Verdacht auf malignes Melanom. Münch.med.Wschr. 112,: 193-196 (1980) zit. n. Hermanek (62)

13. Breslow, A.
Thickness, cross- sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg. 172,: 902-908 (1970)

14. Breslow, A.
Tumor thickness, level of invasion and Node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann. Surg. 182,: 572-575 (1975)

15. Breslow, A.
Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. J. Cut. Path. 6,: 208-212 (1979)

16. Breslow, A., Macht, S.D.
Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. Surg.Gynec.Obstet. 145,: 691 (1977) zit. n. Veronesi u. Cascinelli (147)

17. Briele, H.A., Das Gupta, T.K.
Natural history of cutaneous melanoma. World J. Surg. 3,: 255-270 (1979)

18. Brown, M.M.L. et al.
Genetic predisposition to melanoma and other skin cancers in Australians. Med. J. Austr. 1,: 852-853 (1971) zit. n. Peter et al. (114)

19. Bruckner, H.W., Birnbaum, M.M., Mitchell, M.S.
Effect of Imidazole-4-carboxamide 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno) on immunity in patients with malignant melanoma. Cancer Res. 34,: 181-183 (1974)

20. Bünte, H.
Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms. Zbl. Chir. 100,: 47-59 (1975)

21. Burg, G., Braun- Falco, O.
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)-Salbe zur Sensibilisierung, Testung und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom. Dtsch. med. Wschr. 102,: 210-211 (1977) zit. n. Djawari(33)

22. Carter, S.A., Friedman, M.A.
DTIC - A new antitumor agent with activity against malignant melanoma. Europ. J. Cancer 8,: 85-92 (1972) zit. n. Peter et al. (114)

23. Cavaliere, R. et al.
Selective heat sensivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. Cancer 20,: 1351 (1967) zit. n. Schraffordt-Koops u. Oldhoff(125)

24. Clark, W.H. jr. et al.
The histiogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29,: 705-726 (1969)

25. Cochran, A.J. et al.
The immune status of patients with malignant melanoma.
Behring Inst. Mitt. 56,: 125-130 (1975)
zit. n. Lewis (88)

26. Cochran, A.J. et al.
Adjuvant reactivity predicts survival in patients with "high-risk" primary malignant melanoma treated with systemic BCG.
Int. J. Cancer 28,: 543-550 (1981)

27. Comis, R.L.
DTIC (NSC - 45388) in malignant melanoma: A perspective
Cancer Treat. Rep. 60,: 165-176 (1976)
zit. n. Peter et al. (114)

28. Cosman, B., Heddle, S.B., Crikelair, G.F.
The increasing incidence of melanoma.
Plast. Reconstr. Surg. 57,: 50-56 (1976)

29. Cottini, G.B.
Die Hautmelanome.
in: Hdb. Haut-u. Geschlkrkt.(Judassohn) Ergänzungswerk, Hsg.: von Marchioni,A. Bd. III,Hsg.:von Gottron, S.568-657, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg,1963
zit. n. Müller (108)

30. Davis, N.C.
Queensland Melanom- Projekt.
Ein Modell zur Früherkennung.
in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

31. Davis, N.C. et al.
Primary cutaneous melanoma: a report from the Queensland melanoma project.
American Cancer Society Professional Education Publication, 1976
zit. n. Tonak et al. (138)

32. De Vries, J.E., Cornain, S., Rumke, P.
Humoral and cellular immunity in melanoma patients.
Behring Inst. Mitt. 56,: 148-156 (1975)
zit. n. Lewis (88)

33. Djawari, D.
Adjuvante Immuntherapie mit DNCB.
in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

34. Donellan, M.J. et al.
Clinicopathologic study of cutaneous melanoma of the head and neck.
Am. J. Surg. 124,: 450-455 (1972)
zit. n. Kopf et al. (81)

35. Drzewiecki, K.T., Ladefoged, C., Christensen, H.E.
Biopsy and prognosis for cutaneous malignant melanomas in clinical stage I.
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg 14,: 141-144 (1980)

36. Ebert, D.
Beitrag zum Problem des Melanoms.
Inaugural- Dissertation
Tübingen, 1972

37. Ehring, F., Schumann, J., Straub, C.
Die Chemotherapie.
in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

38. Eidherr, H.
Klinische Erfahrungen mit der radioaktiven Lymphographie.
Arch. Derm. Forsch. 244,: 254-255 (1972)
zit. n. Miller (108)

39. Eilber, F.R. et al.
Adjuvant immunotherapy with BCG in treatment of regional lymphnode metastasis from malignant melanoma.
New Engl. J. Med. 294,: 237-240 (1976)

40. Elias, E.G. et al.
A clinicopathologic study of prognostic factors in cutaneous malignant melanoma.
Surgery, Gynecology and Obstetics 144,: 327-334 (1977)
zit. n. Breslow (16)

41. Epstein, E.
Effect of biopsy on the prognosis of melanoma.
J. Surg. Oncol. 3,: 251 (1971)
zit. n. Braun- Falco (11)

42. Everall, J.D., Dowd, P.M.
Diagnosis, prognosis and treatment of melanoma.
Lancet,: 286-289 (1977)
zit. n. Peter et al. (114)

43. Franklin, J.D., Reynolds, V.H., Page, D.L.
Cutaneous melanoma: a twenty-year retrospective study with clinicopathologic correlation.
Plast. Reconstr. Surg. 56,: 277-285 (1975)

44. Gall, F.P., Tonak, J.
Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms.
in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

45. Gartmann, H.
Neue Aspekte für die Praxis auf dem Gebiet der Nomanklatur von Hauttumoren.
Derm. u. Kosmet. 21,: 141-146 (1980)

46. Ghussen, F., Groth, W., Nagel, K.
Regionale Extremitätenperfusion - Ersterfahrungen bei 81 Patienten mit malignen Melanomen.
Z. Hautkr. 56,: 911-920 (1981)

47. Grant, R.M. et al.
Results of administering BCG to patients with melanoma.
Lancet 2,: 1096-1100 (1974)

48. Gutterman, J.U. et al.
Active immunotherapy with BCG for recurrent malignant melanoma. Lancet 1,: 1208-1212 (1973)

49. Gutterman, J.U. et al.
Immunotherapy of cancer, malignant melanoma and acute leukemia with BCG. Prolongation of disease free interval and survival. Cancer Immunolog.Immunother. 1,: 99-107 (1976) zit. n. Veronesi u. Cascinelli (146)

50. Gutterman, J.U. et al.
Bacillus Calmette- Guérin immunotherapy in combination with DTIC for the treatment of malignant melanoma. Cancer Treat. Rep. 60,: 177-182 (1976)

51. Hansen, M.G., Mc.Carten, A.B.
Tumor thickness and lymphocytic infiltration in malignant melanoma of the head and neck. Am. J. Surg. 128,: 557-561 (1974)

52. Haun, F.
Katamnestische Untersuchungen maligner Melanome der Bonner Universitäts-Hautklinik 1954 - 1973. Inaugural- Dissertation Bonn, 1977

53. Heite, H.-J.
Bericht über das IV. Symposion der "Arbeitsgemeinschaft malignes Melanom" der deutschen Forschungsgemeinschaft. Hautarzt 21,: 231-238 (1970)

54. Heite, H.-J.
Methodik der Datensammlung und Struktur des ausgewerteten Krankengutes am malignen Melanom. Arch. Derm. Forsch. 244,:186-193 (1972)

55. Heite, H.-J.
Prognose anhand der Absterbekurve in Abhängigkeit von Irritation, Wachstum und Oberflächengestalt des Primärherdes. Arch. Derm. Forsch.244,:200-205 (1972)

56. Heite, H.J.
Die Erkennung prognostischer Faktoren beim malignen Melanom - ein dokumentologisches Problem. Z. Hautkr. 51,(Suppl.2),:11-29 (1976)

57. Heite, H.-J.
Erkennung und Bewertung prognostischer Faktorenbeim malignen Melanom der Haut. Langenbecks Arch. 342,: 517-523 (Kongr.bericht 1976)

58. Heite, H.-J.
Klinik und Prognose des malignen Melanoms. in: Probleme der Erythropoese, Granulopoese und des malignen Melanoms. Springer- Verlag,Berlin, Heidelberg(1978) zit. n. Tritsch (141)

59. Heite, H.-J.
Problemtumoren - Malignes Melanom.
in: Rilling: Malignes Melanom, Bd. 14,
Verlag für Medizin Dr. Fischer,
Heidelberg, 1979

60. Heite, H.-J.
Epidemiologie und Prognose.
in: Weidner, Tonak: Das maligne
Melanom der Haut
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

61. Hellriegel, W.
Indikation und Ergebnisse der perkutanen Strahlenbehandlung des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 149,: 1-20 (1975)

62. Hermanek, P.
Histologie und Klassifikation.
in: Weidner, Tonak: Das maligne
Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

63. Hermanek, P.,
Bünte, H.
Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung.
Urban und Schwarzenberg- Verlag,
München, 1972
zit. n. Hermanek (62)

64. Hermanek, P. et al.
Malignes Melanom. Invasionstiefe
und Melanomtyp.
Beitr. Path. Bd. 157,: 269-282 (1976)

65. Hermanek, P. et al.
Periphere chirurgische Tumoren. Kompendium der klinischen Pathologie Bd. 5.
Verlag G. Witzstrock, Baden- Baden,
Köln, New York, in Vorbereitung
zit. n. Hermanek (62)

66. Hersh, E.M.,
Gutterman, J.U.,
McBride, C.M.
Combined modality therapy of
malignant melanoma.
World J. Surg.3,: 329-343 (1979)

67. Hilaris, B.S. et al.
Value of radiation therapy for distant
metastases from malignant melanoma.
Cancer 16,: 765-773 (1963)
zit. n. Kopf et al. (81)

68. Hornstein, O.P.
Klinik und Diagnose.
in: Weidner, Tonak: Das maligne
Melanom der Haut.
Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

69. Hornstein, O.P.,
Rehrmann, A.
Über die kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie des malignen Melanoms im Gesichts- und Halsbereich.
Fortschritte der Kiefer- u. Gesichtschirurgie 55, Thieme- Verlag,
Stuttgart, 1970
zit. n. Gall und Tonak (44)

70. Illig, L.
Moderne kombinierte Melanomtherapie.
Akt. Dermatol. 2,: 1-25 (1976)

71. Illig, L., Paul, E.
Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms. Med. Welt 25,: 1017-1021 (1974)

72. Illig, L., Aigner, K.
Therapie des malignen Melanoms unter besonderer Berücksichtigung der isolierten Extremitätenperfusion. Dtsch. Ärzteblatt(49),:2911-2925 (1980)

73. Ippen, H.
Lichtbedingte Hautreaktion bei Dacarbazin- Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 105,: 531 (1980)

74. Ironside, T., Pitt, T.T.E., Rank, B.K.
Malignant melanoma: Some aspects of pathology and prognosis. Repr.Aust.N.Z.J.Surg. 47,: 70-75 (1977) zit. n. Weidner (153)

75. Jones, W.M. et al.
Malignant melanoma of the skin: prognostic value of clinical features and the role of treatment in 111 cases. Br. J. Cancer 22,: 437-451 (1968) zit. n. Kopf et al. (81)

76. Jung, E.G., Bersch, A., Köhler, C.
Lichtexposition und Lokalisation. (Vorläufige Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft"malignes Melanom"). Arch. Derm. Forsch. 244,: 195-200 (1972)

77. Knoth, W. et al.
Beitrag zum malignen Melanom. Ärzteblatt Bad.-Württ. (7),:440-450(1980)

78. Kokoschka, E.M.
Immuntherapeutische Möglichkeiten der Behandlung des malignen Melanoms. Hautarzt 30,: 656-661 (1979)

79. Konz, B.
Melanomtherapie: Zwischenbilanz 1979 in: Braun- Falco, Wolf :Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin, 1979

80. Kopf, A.W., Bart, R.S., Gladstein, A.H.
Treatment of melanotic freckle with x- rays. Arch. Dermatol. 112,: 801-807 (1976) zit. n. Kopf et al. (81)

81. Kopf, A.W., Bart, R.S., Rodriguez- Sains, R.S.
Malignant Melanoma: A review. J. Derm. Surg. Oncol. 3,:41-125 (1977)

82. Kunze, J. et al.
Intrafokale BCG- Therapie des metastasierenden malignen Melanoms. Hautarzt 29,: 597-600 (1978)

83. Kunze, J., Roeber, H., Kollakowski, M.
Phototoxische Dermatitis unter unter DTIC- Behandlung. Z. Hautkr. 55,: 100-101 (1980)

84. Lane, N., Lattes, R., Malm, J.
Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults. Cancer 11,: 1025-1043 (1958) zit. n. Clark et al. (24)

85. Larsen, T.E., Grude, T.H.
A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. Acta path. microbiol.Scand.Sect.A 86,: 437-450 (1978)

86. Lee, J.A.H., Merill, J.M.
Sunlight and the aetiology of malignant melanoma, A synthesis. Med. J. Austr. 2,: 846-851 (1970) zit. n. Peter et al. (114)

87. Lewis, M.G.
Immunology and the melanomas. Curr.Top.Microbiol.Immunol. pp. 49-84, Springer- Verlag,Berlin, Heidelberg (1974) zit. n. Lewis (88)

88. Lewis, M.G.
Möglichkeiten der Immuntherapie beim malignen Melanom. Hautarzt 29,: 619-624 (1978)

89. Lissner, J., Lieven, H. v.
Die Strahlentherapie des malignen Melanoms. Chirurg 45,: 362-365 (1974)

90. Little, J.H., Davis, N.C.
Frozen section diagnosis of suspected malignant melanoma of the skin. Cancer 34,: 1163-1172 (1974) zit. n. Hermanek (62)

91. Loth, H., Ehring, F.
Die Behandlung des malignen Melanoms mit Dinitrochlorbenzol- Salbe. Hautarzt 29,: 141-146 (1978)

92. Luck, J.M.
Action of p-(Di(2-chloroethyl))-amino-L-phenylanine on Harding Passey mouse melanoma. Science 123,: 984 (1956) zit. n. Schraffordt- Koops (125)

93. Macher, E.
Die Immuntherapie mit BCG. in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut. Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

94. Malec, E., Eklund, G.
The changing incidence of malignant melanoma of the skin in Sweden,1959-1968. Scand.J.PlastReconstr.Surg.12,:19-27(1978) zit. n. Konz (79)

95. Malek- Mansour, S.
Remission of melanoma with D.N.C.B. treatment. Lancet 1,: 503-504 (1973) zit. n. Djawari (33)

96. Malec- Mansour, S., Castermans-Elias, S., Lapière, C.M.
Régression de métastases de mélanome après thérapeutique immunologique. Dermatologica 146,: 156-162 (1973) zit. n. Djawari (33)

97. Mc Bride, C.M., Clark, R.L.
Experience with 1-phenylalanine mustard dihydrochloride in isolation- perfusion of extremities for malignant melanoma. Cancer 28,: 1293-1296 (1971) zit. n. Kopf et al. (81)

98. Mc Bride, C.M., Sugarbaker, E.V., Hickey, R.C.
Prophylactic isolation- perfusion as the primary therapy for invasive malignant melanoma of the limbs. Ann. Surg. 182,: 316-324 (1975)

99. Mc Govern, V.C.
The classification of melanoma and its relationship with prognosis. Pathology 2,: 85-98 (1970)

100. Mc Govern, V.J.
Malignant melanoma. Clinical and histologic diagnosis. p.125, John Wiley and sons, New York,1976 zit. n. Breslow (15)

101. Mc Govern, V.J. et al.
Moles and malignant melanoma: terminology and classification. Med. J. Aust. 1,: 123-125 (1967) zit. n. Kopf et al. (81)

102. Mc Govern, V.J. et al.
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. Cancer 32,: 1446-1457 (1973)

103. Mc Leod, G.R. et al.
Results of treatment of 361 patients with malignant melanoma in Queensland. Med. J.Aust. 1,: 1211-1216 (1971) zit. n. Kopf et al. (81)

104. Mc Neer, G., Das Gupta, T.
Prognosis in malignant melanoma. Surgery 56,: 512-518 (1964) zit. n. Kopf et al. (81)

105. Mehnert, J.H., Heard, J.L.
Staging of malignant melanoma by depth of invasion. Am. J. Surg. 110,: 168-176 (1965) zit. n. Kopf et al. (81)

106. Meiss, L., Romieu, C., Sevrou, B.
Immuntherapie des Krebses. Dtsch. Med. Wschr. 98,: 1179-1185 (1973) zit. n. Djawari (33)

107. Mihm, M.C. jr. et al.
The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. New Engl. J. Med. 284,: 1078-1082 (1971)

108. Müller, U.
Die Prognose des Melanoms, dargestellt an Hand des Krankengutes der Hautklinik Augsburg von 1962-1977 Inauguraldissertation Tübingen, 1979

109. Nadler, S.H., Moore, G.E.
Immunotherapy of malignant disease. Arch. Surg. 99,:376-381 (1969) zit. n. Lewis (88)

110. Nairn, R.C.
Malignant melanoma.
in: Immunological aspects of skin diseases, p. 153. Ed. by Fry and Seah, Lancester
Medical and Technical, 1974
zit. n. Lewis (88)

111. Olsen, G.
The malignant melanoma of the skin.
Dan. Med.Bull. 229, (1967)
zit. n. Gall u. Tonak (44)

112. Ott, F.
Zur Diagnose des malignen Melanoms.
Schweiz. med. Wschr. 103,: 1429 (1973)

113. Pakkanen, M.
Clinical appearance and treatment of malignant melanoma of the skin.
Annals Chir.Gynaec. Fenn. 66,: 21-30 (1977)
zit. n. Weidner (153)

114. Peter, H.H. et al.
Das maligne Melanom aus onkologisch-chirurgischer Sicht.
Therapiewoche 29,: 5410-5420 (1979)

115. Peters, P.E. et al.
Endolymphatic radiotherapy in malignant melanoma of the lower extremities. Results of a joint study.
in: Malek et al.:Lymphology, S. 460-462, Thieme, Stuttgart, 1979
zit. n. Tilkorn et al. (136)

116. Petersen, N.C., Bodenham, D.C., Lloyd, O.C.
Malignant melanomas of the skin. A study of the origin, development, aetiology, spread treatment and prognosis.
Br.J.Plast.Surg. 15,:49-94 u. 97-116(1962)

117. Pinski, C.M., Hirshaut, Y., Oettgen, H.F.
Treatment of malignant melanoma by intralesional injection of BCG.
Nat.Cancer Inst.Monograph.39,: 225-228 (1973)
zit. n. Peter et al. (114)

118. Riebeling- Schindhelm, S.
Über die Struktur eines Krankengutes an malignen Melanomen nach neunjähriger Datensammlung im Rahmen einer Gemeinschaftsarbeit mehrerer Hautkliniken.
Inaugural- Dissertation
Freiburg, 1973

119. Runne, U. et al.
Budd- Chiari- Syndrom unter Dacarbazin.
Dtsch. med. Wschr. 105,:230-233 (1980)

120. Sauter- Servaes, S.
Untersuchungen über den Einfluß der Lokalisation, der Melanomfläche und des Beginnalters auf die Prognose des malignen Melanoms der Haut.
Inaugural- Dissertation
Freiburg, 1976

121. Schieferstain, G.
Beiträge zur Immunologie der malignen Melanome.
Fortschr. Med. 94,: 833-837 (1976)

122. Schmidt, C.G., Becker, R.
Kombinierte Chemotherapie des metastasierenden Melanoblastoms mit Ifosfamid und cis-Diamino-dichloro-platin (II). Dtsch. med. Wschr. 104,: 872-875 (1979)

123. Schmoekel, C., Braun- Falco, O.
Prognostic Index in malignant melanoma. Arch. Derm. 114,: 871-873 (1978)

124. Schmoekel, C., Nejad, K., Braun- Falco, O.
Der prognostische Index beim malignen Melanom. Pathologe 1,: 71-78 (1980)

125. Schraffordt- Koops, H., Oldhoff, J.
Überleben und Lokalrezidiv nach regionaler hyperthermer Perfusion. in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut. Perimed- Verlag, Erlangen, 1981

126. Sejii, M. et al.
Malignant melanoma of the palmar-plantar-subungual-mucosal type. Clinical and histopathological features. in: Pigment Cell, Vol. 5, pp. 95-104, Karger, Basel, 1979

127. Shingleton, W.W.
Perfusion chemotherapy for recurrent melanoma of extremity: a progress report. Ann. Surg. 169,: 969-973 (1969) zit. n. Kopf et al. (81)

128. Sim, P.H. et al.
A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymph-adenectomy in management of malignant melanoma. Cancer 41,: 948-956 (1978) zit. n. Tonak et al. (138)

129. Sinha, B.K., Buntine, D.W.
Prognosis of cutaneous malignant melanoma: a clinicopathological study. Can. J. Surg.17,: 328-334 (1974) zit. n. Kopf et al. (81)

130. Sober, A, J.
Immunology and cutaneous malignant melanoma. Int. J. Derm. 15,: 1 (1976) zit. n. Tritsch (141)

131. Sober, A.J., Fitzpatrick, T.B.
Genetic and environmental factors of malignant melanoma in man. in: Pigment Cell, Vol. 5, pp. 88-94, Karger, Basel, 1979

132. Stehlin, J.S. et al.
Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. Surg. Gynecol.Obstet. 140,: 339-348 (1975) zit. n. Kopf et al. (81)

133. Stehlin, J.S. et al.
Eleven years' experience with hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. World. J. Surg. 3,: 305-307 (1979)

134. Storck, H. — Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. Hautarzt 21,:187-194 (1970)

135. Sylven, B. — Malignant melanoma of the skin, report of 341 cases treated during the years 1929-1943. Acta radiol. 32,: 33 (1949) zit. n. Breslow (13)

136. Tilkorn, H. et al. — Die endolymphatische Radionuklidtherapie (ELRT). in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut. Perimed, Erlangem, 1981

137. Tonak, J. et al. — Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien I und II. Dtsch. med. Wschr. 101,: 435-440 (1976)

138. Tonak, J. et al. — Erlanger Therapieschema. Grundlagen, Ergebnisse und Behandlung von Rezidiven. in: Weidner, Tonak: Das maligne Melanom der Haut. Perimed, Erlangen, 1981

139. Trapl, J. et al. — Tentative new classification of melanoma of the skin. Acta Dermato-Venerol. 46,: 443-446 (1966) zit. n. Clark et al. (24)

140. Tritsch, H. — Entwicklungen in der Immuntherapie des malignen Melanoms. Hautarzt 27,: 1-7 (1976)

141. Tritsch, H. — Prognose des malignen Melanoms der Haut. Dtsch. med. Wschr. 105,: 383-386 (1980)

142. Tritsch, H. — Die Systematik des malignen Melanoms der Haut als Grundlage des Behandlungsplanes. Dtsch. Ärzteblatt 13,: 609-612 (1981)

143. Undeutsch, W. — Klinik und Histologie des malignen Melanoms mit besonderer Berücksichtigung seiner Früherkennung. Der Deutsche Dermatologe, im Druck

144. Unio Internationalis Contra Cancrum (UICC) — TNM Classification of malignant tumors. Harmer, 3rd ed., UICC, Genf, 1978 zit. n. Hermanek (62)

145. Veronesi, U. et al. — Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. N.Engl.J.Med. 297,:627-630 (1977)

146. Veronesi, U., Cascinelli, N. — Das Melanom der Haut. Schweizerische Krebsliga, 1979

147. Veronesi, U., Cascinelli, N. — Surgical treatment of malignant melanoma of the skin. World J.Surg. 3,: 279 -288 (1979)

148. Voigt, H., Caselitz, J., Jänner, M.
Veno-occlusives Syndrom mit akuter Leberdystrophie unter Dacarbazin-Therapie eines malignen Melanoms. Klin. Wschr. 59,: 229-236 (1981)

149. Wanebo, H.J. et al.
Selection of the optimum surgical treatment of stage I melanoma by depth of mikroinvasion. Ann. Surg. 182,; 302- 315 (1975)

150. Wanebo, H.J., Woodruff, J., Fortner, J.G.
Malignant melanoma of the extremities: A clinicopathologic study using levels of invasion (microstages). Cancer 35,: 666-676 (1975)

151. Warnatz, H.
Tumorimmunologie. Thieme, Stuttgart, 1975 zit. n. Djawari (33)

152. Weidner, F.
Maligne Melanome der Haut. Fortschr. Med. 98,: 1317-1321 (1980)

153. Weidner, F.
8-year-survival in malignant melanoma, related to sex and tumor location. Dermatologica 162,: 51-60 (1981)

154. Weidner, F., Hornstein, O.P.
Das Problem der regionalen Lymphknotenmetastasierung beim malignen Melanom. Arch.Dermatol. Res. 245,: 50-62 (1972)

155. Weidner, F., Djawari, D.
Adjuvante DNCB- Immunotherapie beim malignen Melanom. Z.Hautkr. 54,: 436-443 (1979) zit. n. Djawari (33)

156. Weissleder, H., Pfannenstiel, P.
Endolymphatische Metastasentherapie mit Radioisotopen beim malignen Melanom. Arch. Derm. Forsch. 244,: 245-250 (1972)

157. White, L.P.
Studies on melanoma: sex and survival in human melanoma. New Engl. J. Med. 260,: 789-797 (1959) zit. n. Weidner (153)

Für die Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Rassner recht herzlich bedanken.

Für ihre Unterstützung und Beratung auf histologischem Gebiet gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Fleiner und Herrn Akad. Dir. Dr. med. Undeutsch.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Staudhammer für seine stetige Hilfsbereitschaft in allen organisatorischen Fragen.